

# Importfeber ved UNN

*-Forekomst, diagnostikk og behandling*

**Adam Aske Holskil**

*Masteroppgave i medisin MED-3950 juni 2019*

*Veiledere: Tore Lier og Dag Seeger Halvorsen*





## Forord

Da det var tid for å finne ut hva man skulle skrive om i masteroppgaven var jeg helt klar på at jeg ville det skulle handle om mikrobiologi og infeksjonsmedisin, og aller helst tropiske sykdommer. Jeg kom i kontakt med Tore Lier som hadde et prosjekt til meg. Det viste seg at ved Haukeland Universitetssjukehus skulle de gjøre et prosjekt i forhold til importfeber og det ville være passende å gjøre et lignende prosjekt hos oss.

Vi visste fra starten at det nok ikke var mange tilfeller, men at importfeber som problem er økende og viktig å kunne håndtere. Dette er noen av de vanligste sykdommene ute i den store verden, og for meg som student har det vært spesielt bra å kunne lære masse om dem gjennom å skrive denne oppgaven.

Jeg vil gjerne takke hovedveileder overlege Tore Lier ved Mikrobiologisk avdeling UNN Tromsø og biveileder overlege Dag Seeger Halvorsen ved Infeksjonsmedisinsk seksjon UNN Tromsø, de har vært uvurderlig i arbeidet med oppgaven med fantastisk veiledning, gode forslag og mye erfaring.

Jeg vil også takke LIS 1 Tor Ola Solberg ved medisinsk avdeling UNN Narvik for hjelpen med informasjon om Narvik sykehus og LIS 2 Silje Lehne Michalsen ved medisinsk avdeling UNN Harstad som hjalp med informasjon om Harstad sykehus. Dette var svært viktig for oppgaven. Takk også til rådgiver Bjørn-Ivar Olsen og IKT ved UNN Tromsø for hjelp til å få data fra UNN Tromsø.

Jeg vil også takke min familie som aldri slutter å tro på meg, mine venner som svarer meg på alle spørsmål og kjæresten min som har støttet meg hele veien.

Adam Aske Holskil 29.05.2019



# Innholdsfortegnelse

Forord .....	I
Innholdsfortegnelse .....	II
Sammendrag.....	IV
Innledning .....	1
Formål .....	1
Prosjekt i Bergen.....	1
Importfeber som diagnose .....	2
Malaria .....	2
Etiologi .....	2
Epidemiologi.....	2
Sykdommen .....	3
Diagnose .....	3
Behandling .....	3
Invasiv amøbiose .....	4
Denguefeber .....	5
Visceral leishmaniose .....	6
Leptospirose .....	7
Rickettsiose.....	8
Afrikansk trypanosomiasis .....	9
Typhoid- og paratyphoid-feber.....	10
Materiale og metode .....	12
Data .....	12
Populasjon .....	13
Diagnostikk og behandling.....	13
Kildebruk.....	13
Resultater .....	14

Bergen .....	14
Malaria .....	15
Diagnostikk .....	15
Behandling .....	16
Epidemiologi .....	18
De andre diagnosene .....	20
Diagnostikk .....	20
Behandling .....	20
Tilfeller .....	21
Diskusjon .....	22
Malaria .....	22
De andre diagnosene .....	23
Generell diskusjon .....	25
Beredskap .....	25
Svake sider ved oppgaven .....	26
Konklusjon .....	28
Referanser .....	29
Sammendrag av kunnskapsevalueringer.....	31
Appendix.....	41

## Sammendrag

**Bakgrunn:** Importfeber er et økende problem som vokser i takt med nordmenns reisevaner. Flere av diagnosene som opptrer som importfeber er sjeldne her til lands og kan være vanskelig å oppdage rett og slett fordi de ikke står i tankene. Vi ville derfor finne ut hvor mange slike tilfeller som finnes og hvor godt de takles ved UNN. Vi ville også finne ut av hvilke diagnostiske og behandlingsmessige tilbud som finnes ved UNN.

**Material og metode:** I denne oppgaven setter vi fokus på åtte diagnoser som ofte presenterer som importfeber og som man vanligvis ikke finner i Norge. Disse er: invasiv amøbiose, denguefeber, visceral leishmaniose, leptospirose, malaria, rickettsiose, afrikansk trypanosomiose, typhoid- og paratyphoidfeber. Vi har fått tilgang til journalene til pasienter innlagt med de nevnte diagnosene ved UNN i perioden 01.01.2012 til 01.01.2017.

Vi har også samlet informasjon om diagnostiske og behandlingsmessige tilbud ved å spørre relevante fagfolk ved UNNs avdelinger.

**Resultat:** Vi fant til sammen 32 tilfeller av de nevnte sykdommene i perioden, fordelt på 28 malariatilfeller (87,5%), 2 denguetilfeller (6,3%), 1 typhoid-/paratyphoidfebertilfelle (3,1%) og 1 leptospirosetilfelle (3,1%).

Diagnostiske og behandlingsmessige tilbud finnes for de fleste av sykdommene, det eneste unntaket er afrikansk trypanosomiasis. Det viste seg også at UNN Narvik manglet beredskap for malaria.

**Konklusjon:** Det ble ikke funnet mange av de nevnte diagnosene i den gitte tidsperioden, men alle pasientene som var en del av studien fikk adekvat diagnostikk og behandling.

# Innledning

## Formål

Studien vil så godt vi kan belyse importfeber som diagnose ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) og dets tre sykehus i Tromsø, Narvik og Harstad. Vi vil kartlegge hvor mange som får de forskjellige diagnosene og se på hvor godt disse har blitt fulgt opp på sykehuset.

De viktigste elementene blir:

- Tid fra symptomdebut til legekontakt og fra legekontakt til diagnose, for å se på hvor fort det oppdages at en av disse diagnosene er aktuell og ansvarlig for pasientens tilstand.
- Diagnostisk metode, for å se om det er blitt brukt en optimal test som sikrer at resultatet er korrekt og også om de rette metodene er tilgjengelige ved UNN.
- Behandling, for å se om pasienten fikk optimal behandling og om denne er lett tilgjengelig ved sykehusene.
- Endepunkt, for å se hvordan det går med pasientene som får disse diagnosene.

Det vil også være interessant å diskutere hvilke diagnostiske og behandlingsmessige tilbud som *burde* være tilgjengelige og hvilke som kanskje ikke er så nødvendige å ha ved UNN.

Det vil ikke bare bli behov for å finne tallene på disse sykdommene, men også å få innsyn i pasientjournaler for å kartlegge forløpet og punktene vi vil undersøke. Siden dette er en kvalitetssikringsstudie trengs det ikke godkjenning fra REK, men derimot en godkjenning fra Personvernombudet ved UNN som foreligger: PVO-godkjenning nr. 02000 Importfeber ved UNN.

## Prosjekt i Bergen

Haukeland Universitetssjukehus har Nasjonal kompetansetjeneste for tropiske infeksjonssykdommer. Her har en gruppe bestemt seg for å skrive en artikkel til Tidsskrift for den Norske Legeforening om importfeber i Norge. De har sett på åtte sykdommer. Disse er malaria, denguefeber, typhoid-/paratyphoidfeber, trypanosomiøse, visceral leishmaniøse, leptospirose, rickettsiøse og invasiv amøbiasis (*Entamoeba histolytica*). De ville se på insidensen ved universitetssykehusene i Norge i løpet av en femårsperiode mellom 1.1.12 og 1.1.17. I denne forbindelse ville de gjerne ha tall fra de andre store sykehusene i Norge, deriblant Universitetssykehuset i Nord-Norge.

I Bergen har de en database med disse sykdommene som de har REK (Regional Etisk Komité) -godkjenning til å se i. Her skal de se på kvalitetsfaktorer; tid til diagnose,

diagnostisk metode, behandling og endepunkt. Derfor tenkte vi at det ville være passende å kjøre en parallell her ved UNN som en kvalitetssikringsstudie hvor vi ser på de samme faktorene.

## **Importfeber som diagnose**

Importfeber er febersykdom etter tilbakekomst fra tropiske eller subtropiske strøk. Dette betyr at alle som kommer hjem med feber får problemstillingen «importfeber» inntil nærmere diagnose foreligger. De fleste tilfeller ender opp med å være relativt «banale» sykdommer slik som influensalignende sykdom, UVI eller pneumoni (1). Derimot finnes det en rekke diagnoser som presenterer seg som «importfeber» og som faktisk er «eksotiske» og derfor uvanlige her til lands. Disse havner da i kategorien «importsykdommer» i tillegg, som er «...en fellesbetegnelse på sykdommer som normalt ikke forekommer i Norge, men erverves utenlands.» (2)

Dette er sykdommer som man kanskje vanligvis ikke tenker på siden de sjelden forekommer og som derfor kan gjøre diagnose og behandling vanskeligere eller forsinket. På grunn av dette tenker vi at det er verdt å se på hvor godt sykehuset håndterer disse.

Den viktigste diagnosen er malaria, som alltid må utelukkes (1).

## **Malaria**

### **Etiologi**

Malaria forårsakes av *Plasmodium spp.* Dette er parasitter av typen protozoa, encellede eukaryote organismer. *Plasmodium spp.* har fire species som fører til menneskelig sykdom, disse er *Pl. falciparum*, *Pl. vivax*, *Pl. ovale* og *Pl. malariae* (3, 4). I nyere tid har vi også sett infeksjon med *Pl. knowlesi* hos mennesker, en parasitt som tidligere kun har affisert makakaper i Sørøst-Asia (3). Livssyklusen til *Plasmodium spp.* er beskrevet i figur 1.

### **Epidemiologi**

Malaria regnes som endemisk i 87 av verdens land i 2017 (5). I 2017 alene estimerer Verdens Helseorganisasjon (WHO) 219 millioner tilfeller med malaria og 435 000 dødsfall. De aller fleste tilfellene (92% eller 200 millioner) i verden forekommer i Afrika, sør for Sahara (5). I Norge rapporterer MSIS (meldesystem for infeksjonssykdommer) rundt 100 tilfeller av malaria per år (6). Mesteparten av disse er av *Pl. falciparum* (7, 8) som også er den vanligste parasitten på verdensbasis (5).

## Sykdommen

Symptomer på malaria er svært varierte. Sykdommen starter som regel ganske diffust som nedsatt almenntilstand, artralgi, myalgi, fatigue og hodepine. Feber er et kjennetegn og kan komme irregulært eller i et mønster med febertopper og frysninger. Et klart periodisk febermønster er derimot sjeldent og er assosiert med artene *Pl. vivax* eller *Pl. ovale* (9). Vi skiller mellom alvorlig og ukomplisert malaria. Alvorlig er vanligvis forårsaket av *Pl. falciparum*, men i noen tilfeller *Pl. vivax* eller *Pl. knowlesi* (3).

Alvorlig falciparum-malaria er om pasienten har parasitten samt er «*allment påvirket i den forstand at vedkommende ikke er i stand til å svelge tabletter, har tegn på dysfunksjon fra vitale organer eller høy parasitemi (>4%).*» (7, 10).

## Diagnose

Ved malaria må vi påvise parasitten. Dette gjøres som regel ved mikroskopi av perifert blodutstryk, tykk- og tynndråpe som anses som gullstandard (3, 11) Det finnes også hurtigtester for malaria-antigen som er nyttige i initial håndtering av pasienten, men man får ikke påvist eksakt species eller grad av parasitemi (3, 9). Resultatet fra hurtigtester bør derfor følges opp med mikroskopering av blodutstryk.

## Behandling

Behandlingen avhenger av hvilken art pasienten er infisert med. Det viktigste er å avgjøre om det er alvorlig falciparum-infeksjon eller ikke.

Alvorlig falciparummalaria er nemlig nødvendig å behandle så fort som mulig med Artesunat eller Kinin (6, 7, 12)

Ukomplisert malaria forårsaket av *Plasmodium falciparum*

Barn og voksne med ukomplisert *Pl. falciparum* burde behandles med et artemisin-kombinasjonspreparat (ACT)(12). Disse kommer i ulike kombinasjoner, hvor Artemether-Lumefantrine er det vanligste. I Norge må dette skaffes på registreringsfritak. Om dette ikke er tilgjengelig anbefales Proguanil-Atovakvon eller Meflokin som effektive, men noe tregere alternativer (7).

Ukomplisert malaria forårsaket av *Pl. vivax*, *Pl. ovale*, *Pl. malariae*, *Pl. knowlesi*.

Hvis parasittarten ikke er kjent skal man behandle som om det er ukomplisert falciparuminfeksjon, dette fordi man ikke kan utelukke at *Pl. falciparum* er årsakende parasitt (12).



Hvis parasitten ikke er *Pl. falciparum* kan man behandle med Klorokin om den ikke er resistent (resistens gjelder *Pl. vivax* fra Oseania, Indonesia og Peru), eventuelt ACT, Meflokin eller Proguanil-Atovakvon (7).

Alvorlig malaria forårsaket av *Pl. vivax* eller *Pl. knowlesi* skal behandles på samme måte som ved alvorlig malaria forårsaket av *Pl. falciparum* bortsett fra at *Pl. vivax* også skal ha primakin (13).

*Pl. vivax* og *Pl. ovale* som gir hypnozoitter i leveren må også behandles med primakin for å utrydde infeksjonen. Glukose-6-fosfat-dehydrogenase-mangel (G6PD) er en problemstilling her og skal testes for, da primakin kan gi hemolyse hos disse pasientene (7). Ved ukjent G6DP-status må man vurdere hvert kasus for seg (12).

#### *Alvorlig malaria*

Ved alvorlig malaria bør pasienten overvåkes nøye og behandles ved en intensivavdeling. Førstevalg for behandling er Artesunat intravenøst, eventuelt Kinin hvis ikke dette er tilgjengelig. Etter bedring av akuttsituasjonene skal pasienten ha vanlig kur med peroral antimalariamiddel slik som et ACT (7).

### **Invasiv amøbiose**

*Entamoeba histolytica* lever mesteparten av sitt liv som trofozoitt i tarmen på mennesker. Noen av trofozoittene vil etter hvert som de beveger seg nedover i tarmen danne pre-cyster og senere metacyster. Det er denne formen som kan smitte andre fekal-oralt (14).

*E. histolytica* finnes over hele verden men er mye vanligere enkelte steder. Dette gjelder særlig varme land som Mexico, India, Sentral- og Sør-Amerika, tropiske Asia og Afrika (11). Parasitten affekterer rundt 50 millioner mennesker i verden og forårsaker over 100 000 dødsfall årlig (15). I Norge skriver Folkehelseinstituttet (FHI) at *E. histolytica* var meldepliktig til Meldesystem for infeksjonssykdommer (MSIS) mellom 1975 til 2002 og det da ble meldt rundt 100-150 tilfeller og at 80% av disse var tilfeldig påvist hos innvandrere (16). Det er derimot stor usikkerhet rundt disse tallene og sannsynligvis er det reelle antall tilfeller betydelig lavere da de fleste av disse er påvist ved mikroskopi som ikke kan skille mellom *E. histolytica* og de ikke-patologiske *Entamoeba spp.* slik som *E. dispar* som er 10 ganger vanligere enn *E. histolytica* (9).

Infeksjon med *E. histolytica* gir som regel asymptomatisk forløp, men i ca. 10% av tilfellene får vi sykdom. I disse tilfellene vil en inkubasjonsperiode på 2-6 uker følges av kolitt med magesmerter, diare, vekttap og nedsatt almenntilstand. I alvorlige tilfeller sees hyppige tømninger med lite fekal materie, men mye mucus og blod. Videre kan *E. histolytica* også invadere andre organer enn tarmen, vanligst er abscess i lever. (11)

Den hittil viktigste diagnostiske testen har vært påvisning av amøbecyster eller trofozoitter i faeces. Dette er derimot ikke en metode som er spesielt sensitiv og er svært avhengig av kunnskapene til den som utfører testen (17). I tillegg er det vanskelig å morfologisk skille *E. histolytica* fra de ikke-patogene variantene av *Entamoeba spp.* Man kan gjøre serologiske tester som har gode testegenskaper og som er spesielt nyttige ved amøbeabscesser (17)

Noen sykehus har innført PCR-påvisning, noe som har vist betydelig bedre testegenskaper i forhold til mikroskopering og som også vil kunne skille mellom forskjellige species slik at man får utelukket de som har en ikke-patogen amøbeart. (16, 17)

Metronidazol eller Tinidazol er førstevalget mot trofozoittene, etterfulgt av Diloksanidfuroat eller Paromycin for å utrydde bærertilstand (18).

## **Denguefeber**

Denguefeber er forårsaket av et arbovirus av genuset *Flavivirus*, familie *Flaviviridae*. Det finnes fire ulike serotyper som ikke har kryssimmunitet, slik at man kan smittes av flere samtidig eller etter hverandre. (9)

Denguefeber spres primært ved sine to viktigste insektvektorer.

Myggartene *Aedes aegypti* og *Aedes albopictus* lever og formerer seg i bebygde strøk i vannansamlinger. (3)

Fra 1940-tallet og frem til i dag har vi sett en enorm utvikling av utbredelse til myggen *Aedes aegypti* og dengue har utviklet seg til å ha regelmessige utbrudd i hele den tropiske verden (9). I Norge er dengue meldepliktig til MSIS fra 01.07.12. Det blir rapportert fra 30-100 tilfeller i Norge årlig, (*se figur*). De fleste smittede er turister returnerende fra Asia. (19)

Sykdom	2012	2013	2014	2015	2016
Denguefeber	30	57	73	98	64

Antall denguetilfeller i Norge fordelt på år (20)

Dengue kan forårsake en uspesifikk febril sykdom eller en mer alvorlig tilstand. Vi skiller mellom denguefeber, dengue hemorragisk feber (DHF) og dengue sjokk syndrom (DSS). Denguefeber er ganske klassisk tropisk feber med feber, athralgi og utslett som viktigste symptomer. Kun 50% har derimot det klassiske utslettet (3).

Dengue hemorragisk feber starter likt som vanlig denguefeber, men etter 3-7 dager senker feberen seg og vi får plutselig drastisk økt vaskulær permeabilitet. Dette fører til plasmalekkasje og vi får økt hematocrit, ødemer og effusjoner. I tillegg får man trombocytopeni og blødningsproblemer (3). Det er derimot plasmalekkasjen som er typisk for alvorlig dengue og kan føre til dengue sjokk syndrom (4).

I starten er det enten isolasjon av viruset fra plasma, påvisning med PCR eller antigenest som gjelder. Senere kan serologi bli aktuelt med IgM og IgG antistoffer (3, 9).

I diagnosen er det viktig å differensiere mellom de ulike forløpstypene og være på vakt mot utvikling av hemorragisk feber eller sjokk (1). Man burde derfor ta gjentatte kliniske blodprøver for å monitorere situasjonen (21).

Det finnes ingen definitiv behandling for dengue og støttebehandling med væske og eventuelt blodoverføring om det trengs, er de primære tiltakene (21).

## Visceral leishmaniose

Den obligat intracellulære slekten med protozoer *Leishmania spp.* forårsaker forskjellige former av leishmaniose. Deriblant kutan eller mucokutan leishmaniose som gjerne gir sår, samt visceral leishmaniose som er mer systemisk (9). I denne oppgaven vil det fokuseres på visceral leishmaniose da det er dette forløpet som presenterer som importfeber.

Parasitten spres av sandfluer av enten slekten *Phlebotomus spp.* eller *Lutzomyia spp.* avhengig av sted og art av parasitt(4, 9).

De ulike variantene av parasitten har ulike epidemiologiske områder. 90% av tilfeller med visceral leishmaniose, forårsaket av *L. donovani* og *L. infantum*, forekommer i bare seks land: Brazil, Etiopia, India, Somalia, Sudan og Sør Sudan (22). Allikevel finnes det sporadisk smitte med *L. infantum* rundt Middelhavet, Midtøsten, Sentral-Asia, Kina og Sør-Amerika (4). Det blir rapportert ca. 500 000 tilfeller årlig (3) og 50 000 dødsfall(4).

Visceral leishmaniose var meldepliktig til MSIS i perioden 1975 til 1994 og da ble det i alt meldt 4 tilfeller hvorav alle var nordmenn som kom tilbake fra reise i Spania. (23)

Visceral leishmaniose kan gi alt fra asymptomatisk infeksjon til akutt eller kronisk infeksjon. (3). Dette avhenger i stor grad av vertens respons til infeksjonen. De fleste får en knapt merkbar sykdom som går over av seg selv. Noen får milde symptomer, mens svært få får fullskala visceral leishmaniose, også kalt kala-azar. «kala-azar» er hindi og betyr «svart feber» og kommer av at en del pasienter i India får hyperpigmentering av sykdommen (9).

Kala-azar har en typisk inkubasjonstid på uker til måneder, så starter infeksjonen enten ganske gradvis eller plutselig. Feber er vanligvis første symptomet og kommer gjerne i mønster med topper 1-2 ganger daglig, sjeldent konstant. Etter hvert kommer også hepatosplenomegali, forstørret abdomen, svakhet, tap av appetitt og tap av vekt. Sent i forløpet utvikles disse symptomene ytterligere og pasienten blir gradvis svakere (9).

I Norge kan man få gjort PCR, mikroskopi eller dyrkning hvor PCR er den mest sensitive metoden og derfor ønsket. Eventuell antistofftest kan sendes til Folkhälsomyndigheten i Sverige (24).

Gullstandard er aspirasjon av milt med påfølgende mikroskopering som har en sensitivitet rundt 95%, men dette er en invasiv test med risiko for blødning (25, 26). Mikroskopi av aspirat fra beinmarg har lavere sensitivitet og lymfeknuter enda lavere (26).

Behandlingen har tidligere bestått av langvarig injeksjoner med Sodium Stibogluconate, men nå anbefaler man engangsdose med Liposomal Amphotericin-B intravenøst (23, 24).

## **Leptospirose**

Leptospirose er en gruppe zoonoser forårsaket av spiroketer av familien *Leptospira spp.* Denne består av både patogene og ikke-patogene organismer. Disse gir ulike kliniske bilder (9). Bakterien er avhengig av andre pattedyr som reservoar og menneskelig smitte er en blindvei (4).

Leptospirose finnes i svært mange land i verden. Vanligst er den i land som har høy mengde regn og overflatevann. Gjerner tropiske og tempererte områder slik som Kina, Sørøst-Asia, Afrika, Sentral- og Sør-Amerika (9).

Leptospiroser gir en lang rekke ulike manifestasjoner. Det vanligste er en subklinisk sykdom som serokonverterer til en selvlimiterende systemisk sykdom og gjelder 90% av tilfellene. Men i noen tilfeller kan vi få alvorlig sykdom som kan ende i en eller flere av følgende: nyresvikt, leversvikt eller pneumonitt med sannsynlighet for blødning (27).

Inkubasjonstiden er i gjennomsnitt på 10 dager. Etter dette følger høy feber mulig akkompagnert av hodepine, frysninger, rigor, myalgi, magesmerter, tap av matlyst, kvalme, oppkast, diare, hoste eller faryngitt (27).

Mikroskopi er en mulighet, men har svake testegenskaper med lav sensitivitet og spesifisitet. Blodkultur er mulig de første 10 dagene, gitt at antibiotika ikke er blitt administrert. Urinkultur kan senere bli positiv. De fleste får sin diagnose serologisk. PCR er under utvikling (3).

Behandling med antibiotika er ønsket så tidlig i forløpet som mulig. Effekten av antibiotika er ikke godt bevist, men det anbefales uansett. Intravenøs Penicillin for alvorlige infeksjoner og per oral Doksycylin ved mindre alvorlige tilfeller (3, 27, 28).

## **Rickettsiose**

*Rickettsia spp.* er en familie med små Gram-negative, obligat intracellulære bakterier. *Rickettsia spp.* finnes i svært mange varianter og forårsaker flere forskjellige sykdommer. Vi kan grovt sett dele dem inn i tre grupper; flekkfeber, tyfus og *Orientia tsutsugamushi*-tyfus («Scrub typhus») (9, 27).

*Rickettsia spp.* fra flekkfebergruppen finnes i svært mange land. Fra Nord- Sentral- og Sør-Amerika, Middelhavet, Afrika sør for Sahara, Øst- og Sørøst-Asia og Australia. De forskjellige enkeltartene har helt ulikt området for utbredelse (9).

Tyfus-gruppa med sine to arter har også stor utbredelse. *R. prowazekii* finnes i enkelte områder i Sentral- og Sør-Amerika, Vest- og Øst-Afrika og Øst-Asia. *R. typhi* finner man stort sett over hele verden, særlig i varme og fuktige områder.

*Orientia tsutsugamushi* er endemisk i Sør-Øst Asia, India, China, Japan og Oseania (9).



I flekkfeber-gruppen er det stor variasjon i presentasjon og alvorlighetsgrad. Det beskrives 2 ulike her:

Rocky Mountain flekkfeber (RMSF) har en inkubasjonstid på 2-14 dager og begynner plutselig med feber, myalgi og hodepine. Utslettet kommer gjerne 3-5 dager etter feberen startet. Komplikasjoner inkluderer neurologiske, respiratoriske og kardiologiske problemer (9).

Afrikansk flekkfeber (ATBF) har en inkubasjonstid på 5-7 dager før plutselig tilsetning av feber og mulig kvalme, fatigue, hodepine, myalgi, nuchal myalgi, smertefull lymfadenopati og/eller utslett. Relativt mild sykdom hvor det ikke er rapportert dødsfall (9).

Tyfus gir gjerne feber, hodepine, frysninger, utslett, konjunktivitt, muskelømheter, kvalme, oppkast, magesmerter, gulsott, hoste og fotofobi. Karakteristisk er et eksantem, men dette forekommer ikke alltid. Det er også her variabel alvorlighetsgrad mellom artene (9).

Diagnose baserer seg ofte mye på klinikk, men denne er uspesifikk. Serologi er mulig, men har vansker for å skille mellom species av rickettsioser på grunn av kryssreaksjon (6).

For flekkfeber er Tetracycliner eller Kloramfenikol behandlingsalternativene. Tetracycliner er svært effektive, men noen har reservasjoner mot å bruke det hos barn på grunn av frykt for toksisitet. Kloramfenikol er brukt på gravide og alvorlig syke pasienter hvor vi ikke vet om vedkommende har rickettsial sykdom eller meningokokksykdom (9).

Tyfus behandles med et Tetracyclin, Doxycyclin er førstevalg og svært effektivt (9, 28).

### **Afrikansk trypanosomiasis**

*Trypanosoma spp.* er en gruppe parasitter av typen protozoer. De viktigste er *Trypanosoma brucei* som forårsaker menneskelig afrikansk sovesyke (HAT) og *Trypanosoma cruzi* som forårsaker Chagas sykdom. (3, 9, 14). Chagas sykdom er ikke relevant til denne oppgaven da det sjeldent presenteres som importfeber.

*T. brucei* er videre delt inn i *T. b. gambiense* og *T. b. rhodesiense*. Disse er avhengige av sin insektvektor; tsetse-flua (*Glossina spp.*) (3, 9, 14).

*T. brucei*, afrikansk sovesyke er endemisk kun i Afrika sør for Sahara og er avhengig av distribusjonen av dens vektor (9). I 2014 ble det rapportert av WHO 3679 tilfeller av *T. brucei gambiense* og 118 tilfeller av *T. brucei rhodesiense* (29).

Når parasitten kommer inn i menneskehuden via bittet til tsetse-fluen vil den som regel forårsake en lokal inflammatorisk respons. Dette fører til en ødematøs lesjon som kalles en sjanker. Videre vil parasitten spre seg via lymfesystemet eller via vener til det hemolymfatiske system. Her formerer den seg samt fører til opphopning av inflammasjonsceller. Dette fører til forstørrede lymfeknuter, forstørret milt og noen ganger forstørret lever. Etter uker til måneder forekommer CNS-infeksjon. Dette gir så det klassiske bildet som har gitt sykdommen navnet sovesyke med søvnforstyrrelser, motorisk svakhet og veldig ofte psykiske problemer som stemningslidelser eller delir (4).

Diagnostikken av *T. brucei* skjer som regel ved påvisning av parasitter eller antigenpåvisning. Dette kan gjøres i blod, ved glandelpunksjon, beinmargaspirasjon eller ved å aspirere ulcuset. Ved et senere tidspunkt hvor pasienten har fått CNS-affeksjon kan det være aktuelt å aspirere cerebrospinalvæsken (3).

Antigenpåvisning alene burde ikke føre til behandling da testen ikke er tilstrekkelig spesifikk for å forsvare behandling med de meget toksiske legemidlene som er i bruk mot HAT. Anbefaler derfor parasittologisk undersøkelse for påvisning av parasitten (4).

Behandlingsmessig er det viktig å bestemme stadium infeksjonen er i. Første stadium er uten CSF-infiltrasjon og andre stadium er med (4).

Afrikansk sovesyke behandles nemlig ut ifra to spørsmål:

1. *T. b. rhodesiense* eller *T. b. gambiense*?

2. Første eller andre stadium?

- Første stadium *T.b.gambiense*: Pentamidine

- Andre stadium *T.b.gambiense*: Eflornithine

- Første stadium *T.b.rhodesiense*: Suramin

- Andre stadium *T.b.rhodesiense*: Melarsopol

(4, 9)

## **Typhoid- og paratyphoid-feber**

Typhoid- og paratyphoidfeber kalles ofte enterisk feber og forårsakes henholdsvis av bakteriene *Salmonella typhi* og *Salmonella paratyphi*. Dette er gram-negative baciller. Infeksjon er vanligvis etter inntak av kontaminert mat eller vann (11).

Det forekommer estimert 27 millioner tilfeller av enterisk feber årlig, men dette er på nedgang gitt forbedringer til sanitære forhold generelt i verden. Vanligst er det i områdene Sør-Sentral og Sør-Øst Asia. Også resten av Asia, Afrika, Latin-Amerika og Oseania (unntatt Australia og New-Zealand) har høyere insidens enn resten av verden (11).

Enterisk feber er en systemisk sykdom som karakteriseres av feber og magesmerter. Typisk inkubasjonstid er 10-14 dager, men er avhengig av inokulasjonsdosen. I første omgang kommer som regel magesmerter og feber, videre følger mulig utslett og hepatosplenomegali. Alvorlige komplikasjoner er uvanlig, men gastrointestinal blødning eller intestinal perforasjon forekommer (11).

Blodkultur kan som regel påvise bakterien ved dyrkning. Man kan også dyrke faeces eller gjøre antistofftester. Gullstandard er beinmargskultur, som ofte er positiv selv om pasienten har fått antibiotika (9), men dette er en ganske invasiv test og lite i bruk.

Empirisk behandling i Norge er Ceftriakson intravenøst eller Cefotaksim intravenøst. Skifte til Ciprofloksacin etter resistensbestemmelse hvis bakterien er følsom (13).

## **Materiale og metode**

### **Data**

Vi trengte tall og journalopplysninger fra DIPS i perioden 1.1.12 til 1.1.17 på alle med diagnosene malaria, denguefeber, typhoid-/paratyphoidfeber, trypanosomiose, visceral leishmaniose, leptospirose, rickettsiose og invasiv amøbiasis (*Entamoeba histolytica*) ved Universitetssykehuset i Nord-Norge. Dette ble gjort ved å søke på følgende ICD-10 koder i journalsystemet:

Malaria:

B50, B50.0, B50.8, B50.9, B.51, B51.0, B51.8, B51.9, B52, B52.0, B.52.8, B52.9, B53, B53.0, B53.1, B53.8, B54.

Typhoid- og paratyphoidfeber:

A01.0, A01.1, A01.2, A01.3, A01.4

Denguefeber:

A97, A97.0, A97.1, A97.2, A97.9

Leishmaniose:

B55.0, B.55.9, B55

Afrikansk trypanosomiasis:

B56.0, B56.1, B56, B56.9

Invasiv amøbiose:

A06.4, A06.5, A06.8, A06.9

Leptospirose:

A27, A27.0 A27.8 A27.9

Rickettsiose:

A.77, A77.0, A77.1, A77.2, A77.3, A77.8, A77.9, A79.1, A79.8, A79.9, A79, A75, A75.0, A75.1, A75.2, A75.3, A75.9, A78, A79, A79.0, A79.1, A79.8, A79.9

Dette er de samme som ble brukt i prosjektet i Bergen.

Søket måtte utføres i to ulike programversjoner da de endret programversjon 27.10.16.

## **Populasjon**

Studiepopulasjonen er pasienter innlagt med de nevnte diagnosene.

Ingen eksklusjonskriterier er satt, men vi har gått igjennom for å sjekke at ikke samme person er registrert to ganger ved samme tilfelle slik at vi ikke får duplikater. I tillegg måtte vi sjekke at ikke noe ble kodet feil eller at en uspesifikk kode var tildelt et kasus som ikke ville passe inn i denne oppgaven. For eksempel er ikke en diagnose med B55.9 uspesifisert leishmaniose en del av oppgaven hvis ikke det kommer frem informasjon om at det omhandler visceral leishmaniose.

## **Diagnostikk og behandling**

Vi har fått innsyn i diagnostiske og behandlingsmessige tilbud som er tilgjengelige ved sykehusene. Denne informasjonen her jeg fått fra mine to veiledere Tore Lier og Dag Seeger Halvorsen som jobber på henholdsvis Avdeling for mikrobiologi og smittevern og Infeksjonsmedisinsk Seksjon UNN Tromsø, samt fra LIS 1 Tor Ola Solberg på medisinsk avdeling ved UNN Narvik og LIS 2 Silje Lehne Michalsen ved medisinsk avdeling UNN Harstad.

## **Kildebruk**

Medisinske oppslagsverk, publisert materiale og retningslinjer ble brukt for å finne informasjon om sykdommene og deres diagnostikk og behandling.



## Resultater

Søket ga 46 resultater. Vi gikk så inn i hver journal for å finne data. Etter å ha tatt bort 2 resultater for feilkoding (det var ikke nevnt sykdommen noe sted i journalen) og 8 resultater fordi de var registrert dobbelt, satt vi igjen med 36 resultater. Ytterligere 4 resultater ble tatt bort på grunn av uspesifisert diagnose som viste seg å være utenfor oppgaven.

Da satt vi igjen med 32 resultater fordelt på 28 malariatilfeller (87,5%), 2 denguetilfeller (6,3%), 1 typhoid-/paratyphoidfebertilfelle (3,1%) og 1 leptospirosetilfelle (3,1%):

### Dokumenterte importdiagnoser i studieperioden 01.01.12 – 31.12.16

Entamøba histolytica	0
Denguefeber	2
Visceral leishmaniasis	0
Leptospirose	1
Malaria	28
Rickettsiose	0
Tyfoidefeber	1
Trypanosomiasis	0
Total	32

24/32 pasienter var innlagt ved Infeksjonsmedisinsk seksjon, UNN Tromsø. Resten var fordelt på medisinske avdelinger; UNN Tromsø med 2, Narvik med 1 og Harstad med 5.

## Bergen

Selv om den nevnte studien fra Bergen ikke er publisert enda har vi fått innsyn i resultatene. De hadde 44 tilfeller med malaria (72%), 14 tilfeller med dengue (23%), 1 tilfelle med visceral leishmaniose, 1 tilfelle med afrikansk trypanosomiasis og 1 tilfelle med enterisk feber (30). Resultatene derfra er sammenlignbare med våre. De hadde derimot betydelig flere dengue-tilfeller enn oss.

## Malaria

Av malaria fant vi 28 tilfeller fordelt på 12 *Pl. falciparum*, 12 *Pl. vivax*, 1 *Pl. ovale*, 1 *Pl. malariae*, 1 ukjent (non-falciparum) og 1 hadde blandingsinfeksjon med både *Pl. falciparum* og *Pl. vivax*.

## Fordeling av malaria

Plasmodium falciparum	12
Plasmodium vivax	12
Plasmodium malaria	1
Plasmodium ovale	1
Plasmodium knowlesii	0
Uidentifisert malaria	1
Blandingsinfeksjon	1
Total	28

## Diagnostikk

UNN Tromsø

De aktuelle undersøkelsene for malariadiagnostikk er henholdsvis antigen-hurtigtest og gullstandard som er perifert blodutstryk med tykk- og tynndråpe. Ved UNN Tromsø gjøres både hurtigtest og mikroskopi på alle. Kan sende for PCR dersom speciesbestemmelse er vanskelig (31).

UNN Narvik

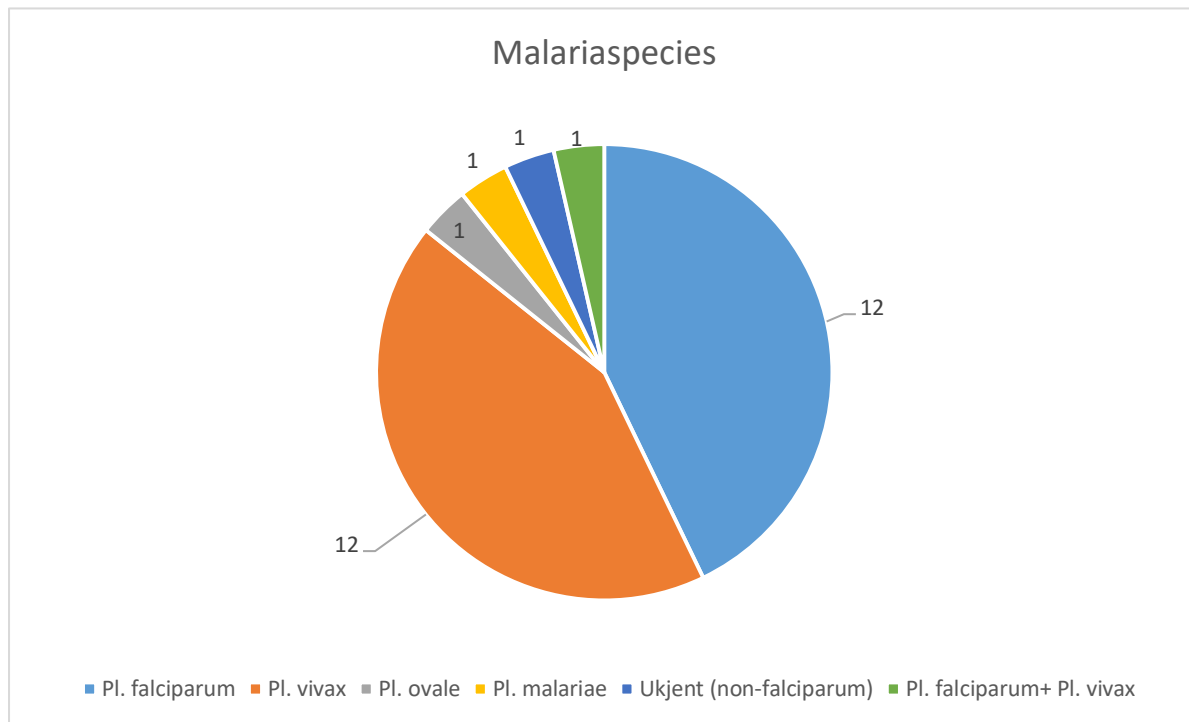
Sendepøver til UNN Tromsø (32).

UNN Harstad

Antigen hurtigtest tilgjengelig. Mikroskopi kan gjøres av lege på medisinsk avdeling (33).

I datainnsamlingen ble det påvist malaria ved perifert blodutstryk i 27 av de 28 tilfellene. Det var bare et av tilfellene som ikke ble mikroskopisk påvist og kun fikk hurtigtest.

Blant våre pasienter var alle de malariaspecies som er klinisk relevant representert foruten *Pl. knowlesi*.



*Antall tilfeller av malaria fordelt på plasmodiumart*

Det tok i gjennomsnitt 5,9 dager fra symptomdebut til første legekontakt med en median på 3 dager.

Tid fra Symptomstart til diagnose var i gjennomsnitt 7,86 dager, med en median på 4,5 dager.

Tid fra første legekontakt til diagnose var gjennomsnittlig 2 dager med en median på 1 dag

## Behandling

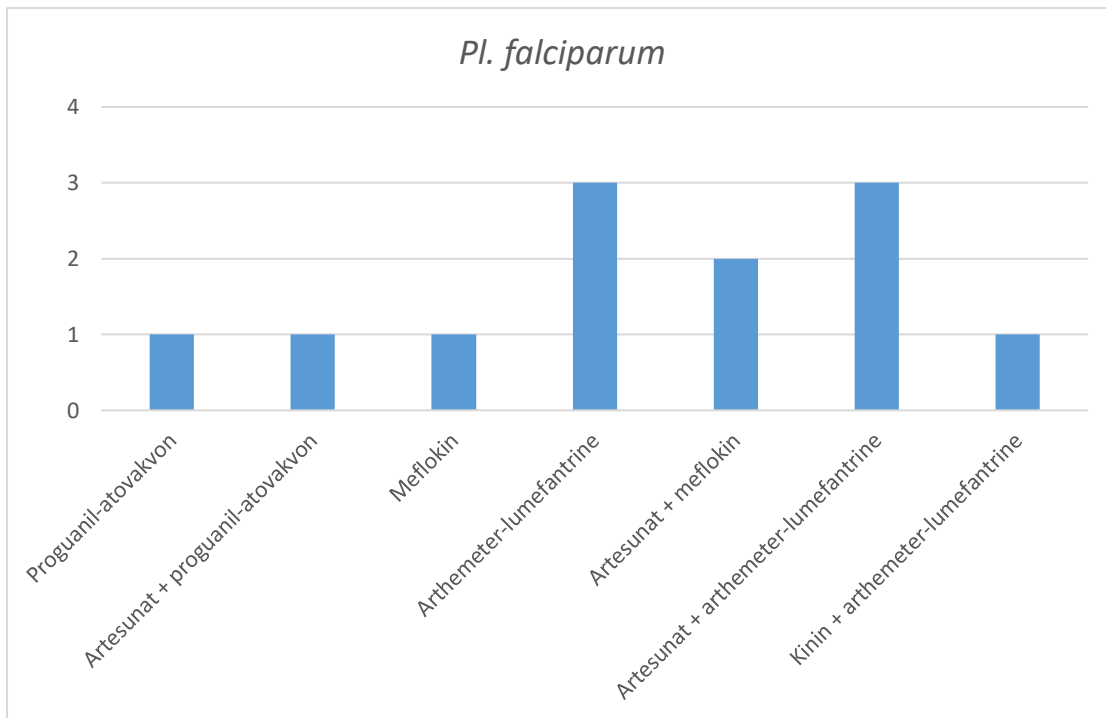
UNN Tromsø: vi har Artesunat og videre ATC-preparatet Riamet (Artemeter-lumefantrine), Meflokin-preparatet Lariam, Proguanil-atovakvon i form av Malarone, Klorokin/Hydroksyklorokin og Primakin (34).

Det er ikke tilgjengelig Kinin og dette begrunnes med bivirkningsprofil og at Artesunat er mer effektivt (6, 7).

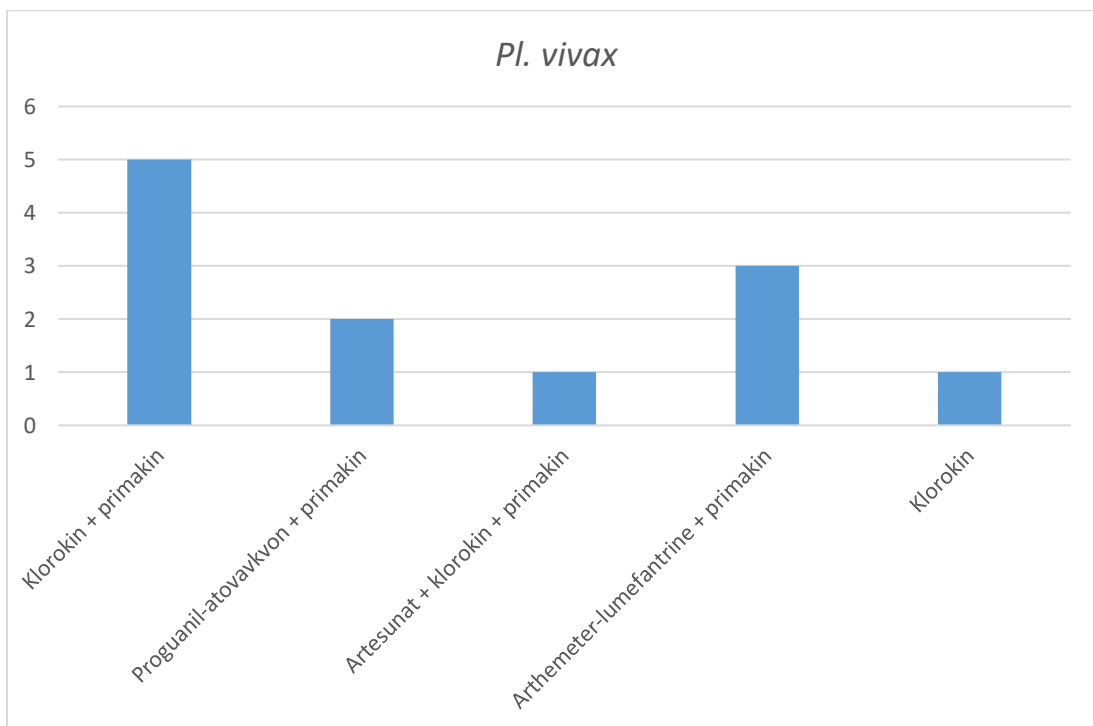
UNN Narvik: ingen av medikamentene er tilgjengelig på sykehuset og må bestilles (32).

UNN Harstad: Har tilgjengelig Artesunat, Hydroksyklorokin, Primakin og Artemeter-lumefantrine (Riamet) (33).

De tilfellene vi fant hadde fått følgende behandling basert på speciesdiagnostikken:



Tilfeller av *Pl. falciparum* fordelt på behandlingsalternativ som er gitt



Tilfeller av *Pl. vivax* fordelt på behandlingsalternativ som er gitt

Pasienten med *Pl. ovale* fikk Klorokin og Primakin, pasienten med *Pl. malariae* fikk Artemeter-lumefantrine, pasienten med blandingsinfeksjon *Pl. falciparum* og *Pl. vivax* fikk Artemeter-lumefantrine og Primakin, pasienten med ukjent ikke-falciparum fikk Klorokin og Primakin.

Tid fra første legekontakt til innleggelse var i gjennomsnitt 1,5 dager, med en median på 0 dager. Av de som fikk en malariadiagnose ved UNN ble alle utskrevet som levende.

En pasient opplevde sannsynlig bivirkning av Riamet i form av hørselstap.

Pasienten som fikk Kinin hadde ikke alvorlig malaria, men sykehuset Harstad hadde ikke annen behandling tilgjengelig.

Av pasienter infisert med enten *Pl. vivax* eller *Pl. ovale* så fikk 14/15 behandling med Primakin som indisert. Den siste pasienten ble instruert til å ta opp behandling med Primakin ved hjemkomst til sitt hjemland.

Som beskrevet innledningsvis er det et poeng å teste pasienter for Glukose-6-fosfat dehydrogenase-mangel når de behandles med Primakin på grunn av risiko for intravasal hemolyse. Av de som ble behandlet med Primakin ved UNN ble det sendt test i 14/14 tilfeller. Et av disse har ikke blitt besvart i journalen og et ble avslått av Oslo Universitetssykehus da test for G6PD-mangel ikke er indisert når det gjelder pasienter med nordiske gener. Således er 12/13 pasienter definitivt testet for G6PD-mangel på riktig indikasjon.

## **Epidemiologi**

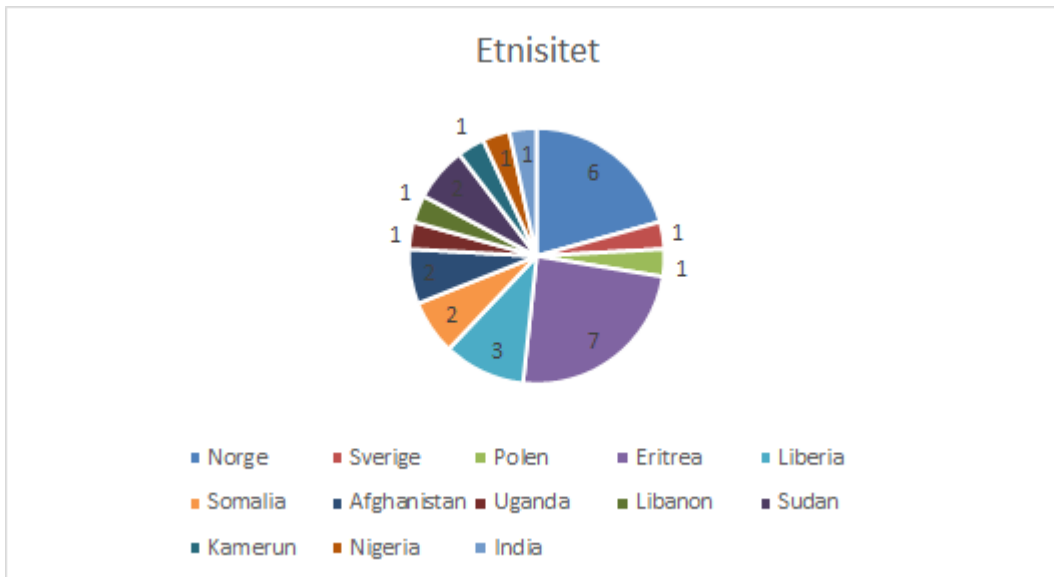
25/28 tilfeller var over 18 år.

Halvparten (14) av malariatilfellene kom etter reise i eget hjemland. De hyppigst forekommende etnisitetene var Eritrea (7), Norge (6) og Liberia (3).

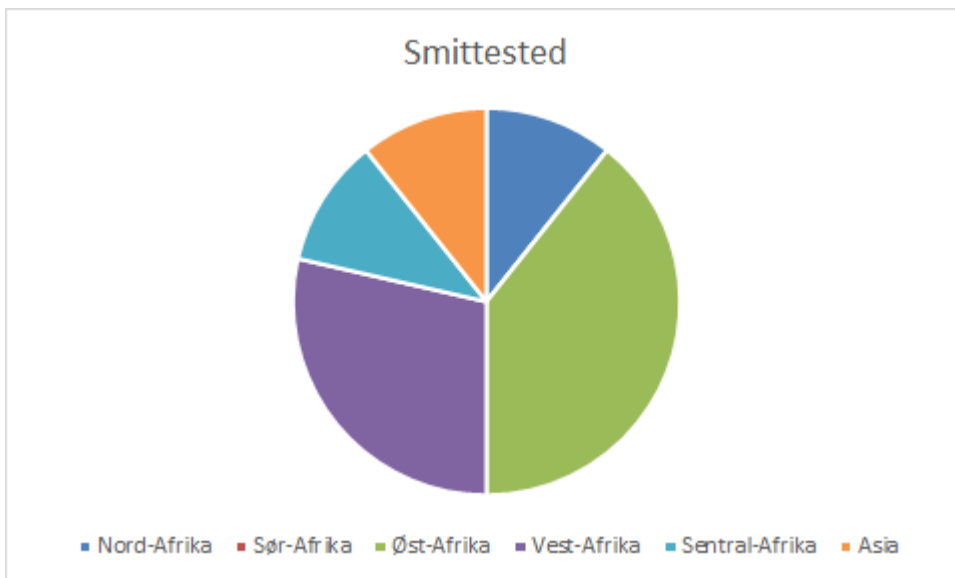
25 av 28 tilfeller var ervervet i Afrika sør for Sahara, rimelig likt fordelt på Øst- og Vest-Afrika. Ingen tilfeller kom fra Sør- eller Sentral-Afrika.

De siste 3 tilfellene kom fra Asia; 2 fra Afghanistan og 1 fra India.





*Tilfeller av malaria fordelt på etnisitet*



*Andel tilfeller av malaria fordelt på smitteregion.*

## De andre diagnosene

### Diagnostikk

Metode	Tromsø	Narvik	Harstad
Amøbemikroskopi	Ja	Nei	Nei
Dengue hurtigtest	Ja	Nei	Nei
Leishmaniamikroskopi	Ja	Nei	Nei
Leptospiroseserologi	Nei	Nei	Nei
Rickettsiaserologi	Nei	Nei	Nei
Trypanosoma mikroskopi	Ja	Nei	Nei
Typhoid- og paratyphoid dyrkning	Ja	Nei	Nei

(31-33)

Vi ser at det kun er UNN Tromsø som har noen definitiv diagnostikk på sykdommene og selv her har man ikke serologi for hverken *Rickettsia spp.* eller *Leptospira spp.* som må sendes. De fleste andre tester kan gjøres som sendeprøver.

### Behandling

Tilgjengelig adekvat behandling	Tromsø	Narvik	Harstad
Invasiv amøbiose	Ja	Ja	Ja
Denguefeber	Ja	Ja	Ja
Visceral leishmaniose	Ja	Nei	Nei
Leptospirose	Ja	Ja	Ja
Rickettsiose	Ja	Ja	Ja
Afrikansk trypanosomiasis	Nei	Nei	Nei
Typhoid- og paratyphoidfeber	Ja	Ja	Ja

(32-34)

Behandling som ikke finnes på sykehuset må eventuelt bestilles. Tromsø er det eneste sykehuset som har Liosomalt Amfotericin B til behandling av visceral leishmaniose. Ingen av sykehusene har noen av medikamentene Pentamidine, Eflornithine, Suramin eller Melarsopol som er brukt i behandling av afrikansk trypanosomiasis. Ellers har alle sykehusene behandling for de andre tilstandene.

## **Tilfeller**

### *Denguefeber*

Vi fant 2 tilfeller av dengue i den gitte tidsperioden ved UNN.

Den ene pasienten fikk tilsynelatende ingen væske med diagnosen “denguefeber med varseltegn”. Den andre pasienten har fått diagnosen “hemorrhagisk dengue” og fikk væskebehandling på indikasjon. Det fremkommer ikke akkurat hvor mye.

Smittested var henholdsvis Filippinene og Jamaica. Pasientene hadde 18 dager og 6 dager fra symptomdebut til første legekontakt og begge ble lagt inn i løpet av 1 dag. Deretter tok det 1 dag og 9 dager før diagnosen ble stilt.

Det ene tilfellet ble påvist med hurtigtest NS-1 antigen med negativ IgG og IgM ved Haukeland Universitetssjukehus. Det andre tilfellet fant vi et positivt svar på antistoff IgM fra FHI.

### *Leptospirose*

Det var et tilfelle av leptospirose ved UNN i den gitte perioden. Vårt kasus ble behandlet med Doxylin (Doxycylin) etter påvisning av leptospirose ved serologi hos FHI. Pasienten var smittet i Sør-Amerika. Datoen for symptomstart er ukjent da pasienten hadde en annen infeksjon samtidig og det er uvisst om han var klinisk preget av leptospirosen eller ikke. Det tok 13 dager fra legekontakt til leptospirosen ble påvist.

### *Typhoid- og paratyphoidfeber*

Vi fant 1 tilfelle av enterisk feber ved UNN i den gitte perioden. Dette var et tilfelle med *Salmonella Typhi*. Smittested var India. Pasienten hadde 1 dag fra symptomstart til første legekontakt. Ble innlagt ved sykehuset i Hammerfest samme dag og kom til UNN 4 dager senere. Den endelige diagnosen ble satt ved UNN og kom da 4 dager etter første legekontakt. Dette var dyrkning av (blodkultur) og pasienten ble behandlet med Cefotaxim og utskrevet som frisk. Resistensbestemmelse fant ut at bakterien var resistent mot Ciprofloxacin og det ble derfor ikke byttet til dette antibiotikumet.

## Diskusjon

### Malaria

Diagnostikken ved UNN ser ut til å være på plass. Vi har tilgjengelig hurtigtester og mikroskopering enten på sykehuset eller ved å sende til UNN Tromsø. Dette vises av at 27/28 tilfeller ble diagnostisert med den metoden som anses som best, nemlig mikroskopi. Det siste tilfellet ble påvist kun med hurtigtest og burde ha blitt mikroskopert for å bestemme eksakt species og dermed behandling. Det er rom for noe forbedring ved at UNN Narvik bør ha hurtigtest tilgjengelig og alle positive hurtigtester bør få mikroskopering ved UNN Tromsø for å avgjøre species ved ikke-falciparum og for å avgjøre parasitemi ved falciparum malaria.

Forsinket diagnostikk og behandling er farligste faktorer. Mest fordi folk venter med å oppsøke lege. 4,0-8,5 dager er medianen ifølge en britisk studie fra symptomstart til diagnose (35). I Oslo og Akershus var tallene for 1988-1997 i gjennomsnitt 4,6 dager. (36) Det samme tallet hos oss var 7,86 dager.

Tiden fra legekontakt til diagnose var gjennomsnittlig på 2 dager med en median på 1 dag (4 pasienter var innlagt over en uke før diagnosen foreligger i journalen). Dette er lenger tid enn det som ble funnet i Oslo og Akershus mellom 1988 og 1997. Der var det i gjennomsnitt 1,3 dager (36) . At fire pasienter måtte vente over en uke betyr at vi noen ganger er trege til å oppdage at diagnosen er aktuell og her er det et klart forbedringspotensialet. Det er viktig å utelukke malaria hos returnerende turister med feber (1). Den største tidstyven er allikevel tid fra symptomstart til legekontakt på gjennomsnittlige 5,9 dager.

Det er tilstrekkelig å påvise malaria med hurtigtest før man starter behandling ved sykehus som ikke har mikroskopi tilgjengelig 24 timer i døgnet, men man bør få gjort speciesdiagnostikk med mikroskopi for å finne ut om det krever etterbehandling slik som ved *Pl. vivax* eller *Pl. ovale* samt avgjøre parasitemi (7, 12). Speciesdiagnostikk bør gjøres av erfarne mikroskopører og derfor sendes til UNN Tromsø.

Det blir ytterligere bemerket at PCR som undersøkelse for malaria ikke har noen plass i klinisk praksis. Dette gjøres heller ikke ved UNN, men kan sendes om man er i tvil om species etter mikroskopering (31).

Angående behandling så ble det nevnt i resultatene at en pasient hadde fått Kinin. Dette var fordi UNN Harstad ikke hadde noe annet tilgjengelig på akkurat det tidspunktet. Dette er den eneste pasienten som har fått behandling som kan regnes som "feil" da vi prøver å unngå

Kinin siden det har uønsket bivirkningsprofil. Derimot er det effektiv behandling, slik at det er bedre enn ingen behandling. 7/12 av pasientene med *Pl. falciparum* fikk et ATC-preparat enten alene eller i tillegg til Artesunat eller Kinin. Dette er som beskrevet det ønskede typen medikament i bruk mot falciparummalaria. Resten har enten fått Proguanil-atovavkvon eller Meflokin som er mindre effektive, men viable alternativer. Med andre ord har alle pasienter fått adekvat behandling, men noen bedre enn andre.

Av pasientene som fikk Artesunat (n=7) var det 2 som ut ifra journalen kan mistenkes som overbehandling. Derimot er det vanskelig å si da situasjonen kan ha vært annerledes enn det som beskrives i journalen. Det ene beskriver en klinisk ganske dårlig pasient, men med lav parasitemi. Da blir det vanskelig å vite om dette er kriterier for alvorlig malaria eller ikke. Det andre tilfellet hadde en annen alvorlig infeksjon som mer sannsynlig forårsaket pasientens tilstand da parasitemien var lav også her. I slike tilfeller kan det være vanskelig å bestemme årsak til pasientens tilstand og da er det bedre å behandle så lenge det ikke påvirker annen behandling. Uansett er overbehandling et lite problem da de aller fleste har fått riktig behandling på riktig indikasjon og en kan argumentere for at underbehandling er farligere i tilfeller av malaria.

UNN Tromsø og UNN Harstad har tilgjengelig behandling for malaria, både alvorlig og ukomplisert. UNN Narvik har derimot ingen lett tilgjengelig behandling. Malaria kan utvikle seg fort til å bli potensielt dødelig og det er derfor viktig å ha tilgjengelig akuttbehandling for alvorlig malaria ved sykehuset med akuttfunksjon. Helst i form av Artesunat intravenøst, men eventuelt Kinin (37). Det er derfor et stort forbedringspotensial ved UNN Narvik i forhold til behandlingsmuligheter. De burde absolutt ha tilgjengelig akuttbehandling i form av Artesunat.

Angående epidemiologien ser vi at de aller fleste er smittet i Afrika med en rimelig lik fordeling mellom øst og vest. Dette gjenspeiles i speciesdiagnostikken da *Pl. vivax* er vanligere i øst enn i vest (5) og vi har en lik fordeling mellom parasittene.

### **De andre diagnosene**

Det er for få tilfeller av de andre diagnosene til at vi kan si noe meningsfullt om deres håndtering ved UNN. Det eneste vi kan si angående de tilfellene vi har hatt er at alle har fått diagnose og behandling, samt at alle ble utskrevet som levende.



Amøbiosediagnostikken er per nå avhengig av mikroskopering i Tromsø, noe som kan forsinke diagnostikk i Narvik og Harstad samt at mikroskopi ikke er en ideell test. Men, med innføring av PCR for *E. histolytica* ved UNN Tromsø i løpet av vinteren 2019/2020 vil diagnostikken være på plass. Det viktigste medikamentet for behandling, Metronidazole, er tilgjengelig ved alle sykehusene. Medisiner for å utrydde bærertilstand kan bestilles ved behov, og dette er akseptabelt.

Kun Tromsø har hurtigtest for dengue, noe som kan forsinke diagnostikk ved de to andre sykehusene. Testen de bruker, SD BIOLINE Dengue DUO, som tester både antigen og antistoff IgM og IgG har god sensitivitet (80,7% KI 75-85,7) (38). Det er viktig å kunne teste for dengue da det kan ligne på mange andre sykdommer. Men siden det ikke utløser noe spesifikk behandling trenger ikke diagnosen komme med en gang. Så lenge man har greie rutiner på å sende til Tromsø er det nok ikke nødvendig at alle sykehusene skal ha hurtigtest for dengue.

Diagnostikken for visceral leishmaniose ved UNN er aspirasjon av beinmarg med mikroskopi i Tromsø og videresending av prøven til PCR. Sykdommen er som oftest ikke veldig akutt og man kan godt vente litt på endelig svar. Kun Tromsø har tilgjengelig behandling, men det kan bestilles også de andre stedene så det kan regnes som forsvarlig.

Leptospirosediagnostikk er sendeprøver ved alle UNNs sykehus så man må vente på eventuelt svar. Heldigvis er det sjelden alvorlig sykdom. Sykdommen er som regel selvlimiterende og kan minne om en forkjølelse slik at man trenger nok ikke å oppdage alle tilfellene. Behandlingen er lett tilgjengelige antibiotika som alle sykehusene har.

Man må også sende prøver til diagnostikk av rickettsioser. Disse infeksjonene forløper mye likt som leptospiroser og de fleste tilfeller er milde (39). Behandlingen er også her lett tilgjengelige antibiotika som alle sykehusene har.

Afrikansk trypanosomiasis har man sett tre tilfeller av i Norge, hvor de to siste var i 2001 og 2015 (40). Det er derfor meget sjelden. UNN har beredskap i form av mikroskopi og mulighet for å sende prøve til PCR eller serologi. Medikamentene må bestilles, men det er nok forsvarlig å ikke ha disse tilgjengelig da man nesten ikke ser sykdommen her til lands.

Enterisk feber kan greit diagnostiseres med blodkultur, men denne kan bare identifiseres i Tromsø slik at det blir en forsinkelse på noen timer til et døgn. Denne testen vil ha en sensitivitet på ca. 59% (41), men det kan vanskelig forsvares å ha noe mer invasiv diagnostikk slik som beinmargaspirat tilgjengelig med få tilfeller. Behandling er lett tilgjengelig ved sykehusene og dette må man nesten ha på grunn av sykdommens ofte alvorlige karakter.

## **Generell diskusjon**

Det kanskje vanskeligste med importfeber er om man ikke kjenner til diagnosene. Vi har sett at for de aller fleste sykdommene finnes det diagnostiske og behandlingsmessige tilbud. Det blir da et spørsmål om å ta disse i bruk. Da må man kjenne til sykdommene og deres kliniske fremstillinger slik at man kan mistenke dem. Hvorvidt denne kunnskapen er vanlig blant personellet på de ulike avdelingene innen UNN er uvisst.

En skal tenke seg at infeksjonsmedisinsk seksjon ved UNN Tromsø har den kunnskapen som skal til, men ikke alle pasientene vil havne her og det er heller ikke selvsagt at leger ved andre avdelinger alltid tar kontakt med infeksjonsmedisinerne for å konferere pasienter som kan ha en av diagnosene. Nå har flertallet av pasientene vært innoom Infeksjonsmedisinsk seksjon, slik at ekspertisen der blir stort sett brukt.

Reiseanamnese er et godt verktøy for å avgjøre om en importsykdom er relevant i utredningen og det vil lønne seg å ta opp nylige reiser hos pasienter som presenterer med feber. Men dette er selvfølgelig noe avhengig av klinikerens kjentskap til sykdommenes epidemiologi.

## **Beredskap**

Et av de store spørsmålene er hvorvidt man må ha tilgjengelig diagnostikk og behandling ved alle sykehus for disse tilstandene. Når vi ser på epidemiologien og antall tilfeller ved UNN er det nok ikke nødvendig å ha alt tilgjengelig for alle sykdommene. Derimot er noen av diagnosene potensielt dødelig om ikke behandling blir gitt raskt.

Slik som det ser ut ved UNN i dag har vi i forhold til epidemiologi adekvat beredskap for dengue, visceral leishmaniose, leptospirose, rickettsiose, afrikansk trypanosomiasis og typhoid- og paratyphoidfeber. Invasiv amøbiose vil også være bra dekket etter innføring av PCR ved UNN Tromsø i løpet av vinteren 2019-2020.

Beredskapen for malaria er god ved UNN Tromsø og UNN Harstad, men UNN Narvik mangler essensielle diagnostiske og behandlingsmessige verktøy. Dette kan være til fare for pasienter med alvorlig malaria som kanskje ikke vil få hverken diagnose eller behandling innen akseptabel tid.

### **Svake sider ved oppgaven**

En rekke problemer og svakheter ved hvordan oppgaven er utført er verdt å peke på.

Det første er at antall kasus er svært begrenset. Med kun noen få eller ingen tilfeller av 7 av 8 sykdommer blir det vanskelig å si hvordan håndteringen har vært med noe særlig vekt. Kun malaria har nok tilfeller til at vi kan peke ut en trend. De andre sykdommene har det blitt mer som en gjennomgang av beredskapen vi har for dem og ikke en mulighet for å vurdere hvor godt vi har håndtert dem.

Selv om vi visste at det ikke kom til å bli mange, hadde vi sett for oss at vi ville finne flere tilfeller enn vi gjorde. MSIS rapporterer for eksempel at det har vært 13 denguetilfeller i Troms fylke alene i perioden vi har undersøkt (20). Så hvorfor dukket det opp så få i søket? En av forklaringene er feilkoding. Vi så at flere av tilfellene var kodet feil og ble utelukket fra prosjektet, så det er rimelig å tro at noen som skulle hatt en av våre koder ikke fikk det. Dette gjenspeiles i Riksrevisjonens rapport angående norske sykehus og deres kodepraksis fra 2017 som mente at det var svak kvalitet på kodingen (42).

Videre kan vi for flere av sykdommene igjen nevne at de ofte presenteres uspesifikt og kan ligne benigne virussykdommer, slik at underrapportering nok også spiller inn. Disse pasientene kan for eksempel ha hatt en leptospirose uten noe særlig symptomer som har gått over av seg selv uten å ha oppsøkt lege.

Tid til diagnose er basert på når den er journalført og det kan hende at informasjon om diagnose er gitt tidligere uten at det forekommer i journalen.

Angående behandling har det vært utfordrende å vurdere om pasienter har fått riktig behandling eller ikke. Dette gjelder særlig om journalføringen ikke er fullstendig, med manglende kliniske opplysninger. Prøvesvar kan ikke alltid bestemme om en pasient er alvorlig syk eller ikke. Malariakasus skal behandles ut ifra om det er alvorlig eller ikke. Som regel bestemmes dette etter blodprøver, men noen ganger er beslutningen om behandling tatt på bakgrunn av klinikk. Da er det vanskelig å vurdere om det er en korrekt avgjørelse eller ikke.

Vi har heller ikke undersøkt hvor nivået på kunnskap ligger hos legene som jobber på sykehusene. Selv om vi regner med at man på infeksjonsmedisinsk seksjon har kjennskap til sykdommene er det ikke gitt at man har det ellers. Kunnskapen har mye å si for om man mistenker sjeldne sykdommer og det ville derfor vært interessant å undersøke hvor mye leger flest på sykehus vet om dem.

## **Konklusjon**

Alle pasientene med malaria fikk adekvat behandling. Noen av tilfellene tok for lang tid til diagnose. Narvik har ikke tilgjengelig hurtigtest eller behandling for malaria, noe de burde ha. Alle tilfellene bør bli bekreftet med mikroskopi i Tromsø.

For de andre sykdommene var det svært få tilfeller, men det eksisterer akseptabel diagnostikk enten lokalt, i Tromsø eller som sendepøver. Det er også tilgjengelig behandling stort sett lokalt eller i Tromsø.

Tilslutt er det kunnskap om sykdommene, deres klinikk og epidemiologi, som er viktigst. Hvis man ikke kjenner til sykdommene, kan man heller ikke oppdage dem. Denne oppgaven har ikke tatt for seg hvorvidt klinikerne som jobber ved UNNs sykehus har kunnskap om diagnosene og dette kunne vært interessant å se på en annen gang.

## Referanser

1. Victoria Johnston, Jane M Stockley, David Dockrell, et al. Fever in returned travellers presenting in the United Kingdom: Recommendations for investigation and initial management. *Journal of Infection* 2009; 59: 18.
2. Kåss E. Importsykdommer. In: Hem E, editor. *Store Medisinske Leksikon: Foreningen Store Norske Leksikon*, 2009.
3. Beeching N, Gill G. *Lecture Notes: Tropical Medicine*, 7 ed: John Wiley and Sons, Incorporated; 2014.
4. Farrar J, White NJ, Hotez PJ, et al. *Manson's Tropical Diseases*, 23 ed: Elsevier Saunders; 2014.
5. *World Malaria Report 2018*. World Health Organization 2018.
6. T1.19.1 Malaria. Foreningen for utgivelse av *Norsk legemiddelhåndbok*, 2016.
7. Mørch K, Myrvang B. Medikamentell Behandling av malaria i Norge. *Tidsskrift for den Norske Legeforening* 2012; 6: 4.
8. Malaria - veileder for helsepersonell:  
<https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/malaria---veileder-for-helsepersone/> (02.05.2019).
9. Guerrant RL, Walker DH, Weller PF. *Tropical Infectious Diseases: principles pathogens and practice*, 3 ed: Elsevier Saunders; 2011.
10. Luxemburger C, Nosten F, Shotar, et al. Oral artesunate in the treatment of uncomplicated hyperparasitemic falciparum Malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1995; 53: 4.
11. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine: McGraw-Hill Education*; 2015.
12. *Guidelines for the treatment of malaria - 3rd edition*. World Health Organization 2015.
13. Antibiotikaveileder: Kapittel 17 Tropemedisin:  
<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/tropemedisin> (03.05.2019).
14. Goater TM, Goater CP, Esch GW. *Parasitism, the diversity and ecology of animal parasites*, 2 ed: Cambridge University Press; 2014.
15. Bercu TE, Petri Jr WA, Behm BW. Amebic Colitis: New Insights into Pathogenesis and Treatment. *Current Gastroenterology Reports* 2007; 9: 5.
16. Amøbiasis (*Entamoeba histolytica*) - veileder for helsepersonell  
<https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/amobiasis-entamoeba-histolytica---v/> (02.05.2019).
17. Saidin S, Othman N, Noordin R. Update on laboratory diagnosis of amoebiasis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2019; 38: 23.
18. Amøbiasis (*Entamoeba histolytica*) - veileder for helsepersonell:  
<https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/amobiasis-entamoeba-histolytica---v/#behandling> (31.10.2017).
19. Denguefeber - veileder for helsepersonell  
<https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/denguefeber/> (02.02.2019).
20. MSIS-statistikk: <http://msis.no/> (02.05.2019).
21. *Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever: Revised and expanded edition*. World Health Organization 2011.
22. Nasjonal faglig retninglinje for bruk av antibiotika i sykehus: Tropemedisin: (31.10.2017).

23. Leishmaniasis - veileder for helsepersonell:  
<https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/leishmaniasis---veileder-for-helsep/#tiltak-ved-enkeltilfelle> (31.10.2017).
24. Leishmaniasis: <https://helse-bergen.no/nasjonalt-kompetansetjeneste-for-tropiske-infeksjonssykdommer/leishmaniasis> (02.02.2019).
25. The Use of Visceral Leishmaniasis Rapid Diagnostic Tests. World Health Organization 2008.
26. Boelart M, El-Safi S, Hailu A, et al. Diagnostic tests for kala-azar: a multi-center study of the freeze-dried DAT, rK39 strip test and KAtex in East Africa and the Indian subcontinent. *Transactions of the Royal Society of tropical Medicine and Hygiene* 2007; 102: 8.
27. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*: Elsevier Saunders; 2015.
28. Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus: Mikroorganismer: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/seksjon?Tittel=mikroorganismer-10632> (31.10.2017).
29. Franco J, Cecchi G, Priotto G, et al. Monitoring the elimination of human African trypanosomiasis: Update to 2014. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2017; 11.
30. Hegland S. Akutt udifferensiert importfeber ved to norske universitetssykehus 2012 - 2016. Universitetet i Bergen 2018.
31. Lier T. Diagnostikk ved UNN Tromsø, E-post til Adam Aske Holskil. 2019.
32. Solberg TO. Diagnostikk og behandling ved UNN Narvik, E-post til Adam Aske Holskil. 2019.
33. Michalsen SL. Diagnostikk og behandling ved UNN Harstad, E-post til Adam Aske Holskil. 2019.
34. Halvorsen DS. Behandling ved UNN Tromsø, E-post til Adam Aske Holskil. 2019.
35. Checkley AM, Smith A, Smith V, et al. Risk factors for mortality from imported falciparum malaria in the United Kingdom over 20 years: an observational study. *British Medical Journal* 2012; 344: 11.
36. Jensenius M, Rønning EJ, Blystad H, et al. Low Frequency of Complications in Imported Falciparum Malaria: A Review of 222 Cases in South-eastern Norway. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1999; 31: 5.
37. Heggheim Å, Blomberg B, Mørch K. Beredskap ved alvorlig malaria. *Tidsskrift for den Norske Legeforening* 2015; 6: 3.
38. Osorio L, Ramirez M, Bonelo A, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of commercial NS1-based diagnostic tests for early dengue infection. *Virology Journal* 2010; 7: 10.
39. Ociasa LF, Jensend BB, Villumsenf S, et al. Rickettsioses in Denmark: A retrospective survey of clinical features and travel history. *Ticks and Tick-borne Diseases* 2018; 9: 7.
40. Trypanosomiasis (inkl. Chagas sykdom) - veileder for helsepersonell  
<https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/trypanosomiasis-inkl.-chagas-sykdom/> (03.05.2019).
41. Antillon M, Saad NJ, Baker S, et al. The Relationship Between Blood Sample Volume and Diagnostic Sensitivity of Blood Culture for Typhoid and Paratyphoid Fever: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Infectious Diseases* 2018; 218: 13.
42. Riksrevisjonen. Riksrevisjonens undersøkelse av medisinsk kodepraksis i helseforetakene. 2017.

## Sammendrag av kunnskapsevalueringer

<b>Referanse:</b> Boelart M, El-Safi S, Hailu A, et al. Diagnostic tests for kala-azar: a multi-center study of the freeze-dried DAT, rK39 strip test and KAtex in East Africa and the Indian subcontinent. Transactions of the Royal Society of tropical Medicine and Hygiene 2007; 102: 8.			<b>Design: Diagnostisk studie</b>				
			Dokumentasjonsnivå	2b			
			GRADE	Middels			
Formål	Materiale og metode	Resultater				Diskusjon/kommentarer	
<b>Evaluere egenskapene til frysetørret DAT, rK39 strip test og KAtex i førstelinjehelsetjeneste i Øst-Afrika og det Indiske subkontinent.</b>	<b>-Pasienter ble rekruttert ved helsesentre i Etiopia, Kenya, Sudan, India og Nepal.</b>  <b>-alle pasientene fikk test med frysetørret DAT, rK39 test, KAtex utrintest og parasittologisk mikroskopi.</b>	Parameter	East Africa			Indian subcontinent	
			Ethiopia	Kenya	Sudan	India	Nepal
			Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)
		Prevalence	57.2 (40.5–73.4)	60.9 (54.7–66.7)	37.0 (31.0–43.2)	79.6 (75.1–83.7)	71.0 (63.5–77.9)
		FD-DAT					
		Sensitivity	94.0 (80.0–99.8)	98.8 (96.6–99.9)	85.7 (77.0–92.7)	98.3 (96.2–99.6)	98.5 (94.8–100)
		Specificity	93.6 (77.4–99.8)	81.9 (73.2–89.8)	98.2 (94.8–99.9)	91.0 (83.0–96.6)	95.4 (87.1–99.6)
		rK39 dipstick					
		Sensitivity	75.4 (55.9–90.5)	84.7 (78.6–89.8)	77.9 (69.2–85.6)	99.6 (98.4–100)	96.5 (92.1–99.2)
		Specificity	70.0 (46.3–88.9)	89.9 (83.2–95.1)	91.8 (86.7–96.2)	90.0 (81.2–96.4)	90.9 (80.8–97.5)
		KAtex					
		Sensitivity	71.0 (52.0–87.1)	84.5 (78.6–89.8)	72.9 (63.4–81.7)	66.1 (60.4–71.6)	35.8 (27.5–44.7)
		Specificity	64.0 (40.0–84.6)	87.8 (80.8–93.5)	98.3 (95.3–99.8)	87.6 (79.1–94.1)	97.8 (92.1–100)
		Parasitology					
		Sensitivity	95.2 (82.5–99.9)	90.2 (84.5–95.1)	74.9 (65.0–83.8)	81.7 (76.8–86.0)	94.0 (88.9–97.7)
		Specificity	89.2 (68.9–99.4)	98.0 (94.5–99.8)	98.8 (96.6–99.9)	98.3 (93.9–100)	92.7 (83.0–99.2)
		<small>95% CI: 95% credible interval. Obtained from Bayesian latent class model with pairwise correlated outcomes for FD-DAT and rK39 and for KAtex and parasitology in VL subjects and uniform priors for all model parameters.</small>					
<b>Konklusjon</b>	<b>-Statistiske tester for sensitivitet, spesifisitet, reproduserbarhet ble utført.</b>						<b>Sjekkliste:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Er formålet klart formulert? Ja</b></li> <li>• <b>Er referansetesten egnet? Ja</b>, men har noe lav sensitivitet</li> <li>• <b>Er sykdomsstatus for pasientpopulasjonen klart beskrevet? Ja</b></li> <li>• <b>Fikk alle deltakerne begge testene? Ja</b></li> <li>• <b>Ble testene utført adskilt/blindet slik at testresultat ikke var kjent? Ja</b></li> <li>• <b>Ble testene utført ihht protokoll for utførelse? Ja</b></li> <li>• <b>Kan resultatene overføres til praksis? Jmf.</b> Populasjon/protokoll/kostnader/ekspertise tolkning res. Ja</li> <li>• <b>Vil kunnskapen fra testresultatet forbedre</b></li> </ul>
<b>FD-DAT og rK39 kan brukes i klinisk praksis på det Indiske subkontinent, men må monitoreres nøye ved bruk i Øst-afrika.</b>	-						
<b>Land</b>							



<p>Etiopia, Kenya, Sudan, India, Nepal</p>			<p><b>pasienthåndteringen/pasientens velvære/prognose</b> Ja</p> <p><b>Hva diskuterer forfatterne som.</b></p> <p><b>Styrke</b> Ikke diskutert noen særlige styrker</p> <p><b>Svakhet</b> -Referansestandarder er nok ikke god nok. -KAtex var ikke bra nok utviklet i forhold til de andre testene. -Vanskelig å lese av noen av testene slik som FD-DAT' -Kun testet de aktuelle merkevarene -Testene er gjort på klinisk suspekterte tilfeller og kan ikke overføres til screening.</p>
<p><b>År data innsamling</b></p>			
<p>2003-2006</p>			

<b>Referanse:</b> Luxemburger C, Nosten F, Shotar, et al. Oral artesunate in the treatment of uncomplicated hyperparasitemic falciparum Malaria. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1995; 53: 4		<b>Design: Kasus-kontroll</b>																																																									
		Dokumentasjonsnivå	2a																																																								
		GRADE	Middels																																																								
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer</b>																																																								
Vurdere effekten av Artesunat hos malariapasienter med hyperparasitemi (parasitemi over 4%) i forhold til Kinin.	-60 pasienter med malaria og parasitemi over 4% men under 20% ble randomisert til å få enten Artesunat (etterfulgt av Meflokin) eller Kinin (etterfulgt av Meflokin). -Ekskluderte pasienter med tegn til organsvikt, gravide, hvis de ikke kunne ta til seg oral medikasjon eller om de hadde nylig fått Kinin eller Meflokin. -Blodprøver ble tatt ved innkomst samt prøver for malaria -Parasitemi ble målt hver 6. time i 24 timer og så hver 12. time.	<p style="text-align: center;">TABLE 1 Admission variables and initial clinical and parasitologic responses in the study groups*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Oral artesunate group (n = 30)</th> <th>Intravenous quinine loading dose group (n = 30)</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>Admission variables</b></td> </tr> <tr> <td>Median (range) age, years</td> <td>7.5 (2–34)</td> <td>9.5 (2–39)</td> <td>0.08</td> </tr> <tr> <td>Geometric mean (range) parasitemia (/mm<sup>3</sup>)</td> <td>327,748 (177,347–824,740)</td> <td>286,932 (51,998–622,587)</td> <td>0.58</td> </tr> <tr> <td>Median (range) parasitemia (% RBC)</td> <td>7.3 (4.0–17.1)</td> <td>6.9 (4.0–13.2)</td> <td>0.25</td> </tr> <tr> <td>Mean (SD) hematocrit</td> <td>35.4 (5.6)</td> <td>36.7 (8.3)</td> <td>0.23</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Initial responses</b></td> </tr> <tr> <td>Median (range) parasite clearance time (hr)†</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  PC<sub>50</sub></td> <td>9.6 (3.4–17.3)</td> <td>14.8 (4–51.8)</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>  PC<sub>90</sub></td> <td>16.1 (7–24)</td> <td>23.2 (11–84)</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>  PC<sub>T</sub></td> <td>36 (18–61)</td> <td>82 (36–140)</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>Median (range) fever clearance (hr)</td> <td>19 (4–45)</td> <td>47 (4–107)</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>Median (range) hospitalization (hr)</td> <td>25 (12–44)</td> <td>58 (24–115)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>Median (range) decrease in hematocrit in 24 hr (% of baseline)</td> <td>15 (4–36)</td> <td>13 (0–30)</td> <td>0.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>* RBC = red blood cells.          † Time for parasitemia to decrease by 50% (PC<sub>50</sub>), 90% (PC<sub>90</sub>), or 100% (PC<sub>T</sub>), respectively.</p>		Oral artesunate group (n = 30)	Intravenous quinine loading dose group (n = 30)	P	<b>Admission variables</b>				Median (range) age, years	7.5 (2–34)	9.5 (2–39)	0.08	Geometric mean (range) parasitemia (/mm <sup>3</sup> )	327,748 (177,347–824,740)	286,932 (51,998–622,587)	0.58	Median (range) parasitemia (% RBC)	7.3 (4.0–17.1)	6.9 (4.0–13.2)	0.25	Mean (SD) hematocrit	35.4 (5.6)	36.7 (8.3)	0.23	<b>Initial responses</b>				Median (range) parasite clearance time (hr)†				PC <sub>50</sub>	9.6 (3.4–17.3)	14.8 (4–51.8)	<0.0001	PC <sub>90</sub>	16.1 (7–24)	23.2 (11–84)	<0.0001	PC <sub>T</sub>	36 (18–61)	82 (36–140)	<0.0001	Median (range) fever clearance (hr)	19 (4–45)	47 (4–107)	<0.0001	Median (range) hospitalization (hr)	25 (12–44)	58 (24–115)	<0.001	Median (range) decrease in hematocrit in 24 hr (% of baseline)	15 (4–36)	13 (0–30)	0.4	<b>Sjekkliste:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er formålet klart formulert? Ja</li> <li>• Er kasus-kontroll design egnet for formålet? Ja, men RCT enda bedre</li> <li>• Er kasus rekruttert på en «god» måte? (Alle i en tidspriode/grader av sykd.) (seleksjonsbias) Ja</li> <li>• Diangosen validert? (Classific. bias) (prev/insi kasus?) Ja</li> <li>• Er kontrollene rekrutterte på en «god» måte? Ja</li> <li>• Var kasus-kontrollgruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper?* Ja</li> <li>• Er gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?* Artesunatgruppa var yngre, ellers likt.</li> <li>• Er gruppene «behandlet» likt – kan påvirke «exposure»? (deteksjonsbias?) Ja</li> </ul>
			Oral artesunate group (n = 30)	Intravenous quinine loading dose group (n = 30)	P																																																						
<b>Admission variables</b>																																																											
Median (range) age, years	7.5 (2–34)	9.5 (2–39)	0.08																																																								
Geometric mean (range) parasitemia (/mm <sup>3</sup> )	327,748 (177,347–824,740)	286,932 (51,998–622,587)	0.58																																																								
Median (range) parasitemia (% RBC)	7.3 (4.0–17.1)	6.9 (4.0–13.2)	0.25																																																								
Mean (SD) hematocrit	35.4 (5.6)	36.7 (8.3)	0.23																																																								
<b>Initial responses</b>																																																											
Median (range) parasite clearance time (hr)†																																																											
PC <sub>50</sub>	9.6 (3.4–17.3)	14.8 (4–51.8)	<0.0001																																																								
PC <sub>90</sub>	16.1 (7–24)	23.2 (11–84)	<0.0001																																																								
PC <sub>T</sub>	36 (18–61)	82 (36–140)	<0.0001																																																								
Median (range) fever clearance (hr)	19 (4–45)	47 (4–107)	<0.0001																																																								
Median (range) hospitalization (hr)	25 (12–44)	58 (24–115)	<0.001																																																								
Median (range) decrease in hematocrit in 24 hr (% of baseline)	15 (4–36)	13 (0–30)	0.4																																																								
<b>Konklusjon</b>																																																											

Artesunat førte til raskere bedring av feber og utskrivning. Artesunat var enklere, billigere, tryggere og mer effektivt enn Kinin.

Land

Thailand

År data innsamling

1993

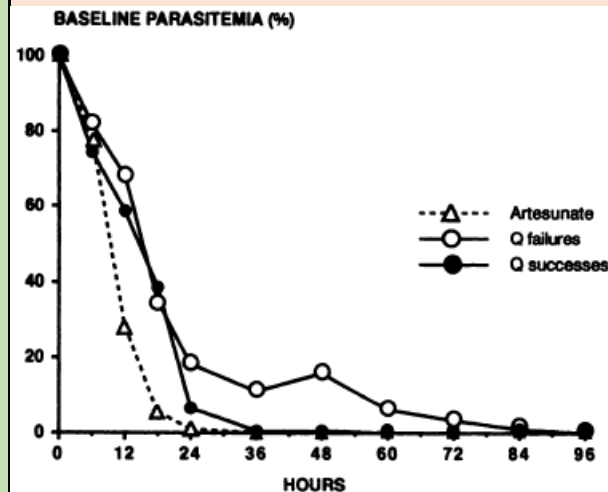


FIGURE 1. Parasite clearance time in successfully treated patients (●) or subsequent failures (○) following parenteral quinine (Q) treatment compared with patients treated with oral artesunate (Δ). In the artesunate-treated group, successes and failures are pooled because parasite clearance profiles were similar.

- Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Ja
- Var den som målte eksponering/samlet inn data blinda mht hvem som var kasus/kontroll? Nei (Classific bias)
- Tror du på resultatene? Ja
- Kan resultatene overføres til praksis? Ja
- Støtter litteraturen resultatene? Ja

Hva diskuterer forfatterne som:

#### Styrke

Resultatene samsvarer med tidligere studier.

Utelukket organsvikt og andre årsaker til manglende bedring, noe som muligens har påvirket andre studier

#### Svakhet

Den ene gruppa var yngre enn den andre.

Malariaklinikk endres med grad av immunitet i befolkningen og dette er derfor ikke nødvendigvis overførbart til steder med forskjellig endemisitet.

			<p>Malaria har forskjellig resistensmønster i ulike deler av verden.</p> <p><b>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja</b></p>
--	--	--	--

<b>Referanse:</b> Checkley AM, Smith A, Smith V, et al. Risk factors for mortality from imported falciparum malaria in the United Kingdom over 20 years: an observational study. British Medical Journal 2012; 344: 11.		<b>Design: Pasientserie</b>	
		Dokumentasjonsnivå	3
		GRADE	Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
To determine which travellers with malaria are at greatest risk of dying, highlighting factors which can be used to target health messages to travellers	<b>Design:</b> Observational study based on 20 years of UK national data. <b>Setting:</b> National register of malaria cases. <b>Participants:</b> 25 054 patients notified with Plasmodium falciparum malaria, of whom 184 died, between 1987 and 2006. <b>Main outcome measures:</b> Comparison between those with falciparum malaria who died and non-fatal cases, including age, reason for travel, country of birth, time of year diagnosed, malaria prophylaxis used	Results Mortality increased steadily with age, with a case fatality of 25/548 (4.6%) in people aged >65 years, adjusted odds ratio 10.68 (95% confidence interval 6.4 to 17.8), P<0.001 compared with 18–35 year olds. There were no deaths in the ≤5 year age group. Case fatality was 3.0% (81/2740 cases) in tourists compared with 0.32% (26/8077) in travellers visiting friends and relatives (adjusted odds ratio 8.2 (5.1 to 13.3), P<0.001). Those born in African countries with endemic malaria had a case fatality of 0.4% (36/8937) compared with 2.4% (142/5849) in others (adjusted odds ratio 4.6 (3.1 to 9.9), P<0.001). Case fatality was particularly high from the Gambia. There was an inverse correlation in mortality between region of presentation and number of cases seen in the region (R <sup>2</sup> =0.72, P<0.001).  Most delay in fatal cases was in seeking care.	<b>Sjekkliste:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Er formålet klart formulert?</b> Ja</li> <li>• <b>Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe?</b> Alle er med</li> <li>• <b>Var inklusjonskriteriene klart definert?</b> Ja</li> <li>• <b>Var responseraten høy nok?</b> Ja</li> <li>• <b>Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet/tatt hensyn til i design/analyse?</b> Ja</li> <li>• <b>Var registreringen prospektiv?</b> Nei</li> <li>• <b>Stoler du på resultatene?</b> Ja</li> <li>• <b>Kan resultatene overføres til praksis?</b> Ja</li> <li>• <b>Annen litteratur som støtter resultatene?</b> Ja</li> </ul> <b>Hva diskuterer forfatterne som:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Styrke</b> -The findings are consistent with other similar studies.</li> <li>• <b>Svakhet</b> -National data means there is nearly guaranteed to be underreporting. -The data on fatal cases are probably more often reported than that of non-fatal cases.</li> </ul>
Konklusjon			
Most travellers acquiring malaria are of African heritage visiting friends and relatives. In contrast the risks of dying from malaria once acquired are highest in the elderly, tourists, and those presenting in areas in which malaria is seldom seen.			

<p>Doctors often do not think of these as high risk groups for malaria; for this reason they are important groups to target in pre-travel advice</p>			<p>-Some data was only available in fatal cases, such as some data regarding delay in presentation.</p> <p>-Recall bias regarding chemoprophylaxis.</p> <p>-Unknown residual confounding, although this seems unlikely to explain the findings.</p> <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja</p>
<p><b>Land</b></p>			
<p><b>United Kingdom</b></p>			
<p><b>År data innsamling</b></p>			
<p>1987-2006</p>			

**Referanse:** Lyda Osorio MR, Anilza Bonelo, Luis A Villar, Beatriz Parra. Comparison of the diagnostic accuracy of commercial NS1-based diagnostic tests for early dengue infection. *Virology Journal*. 2010;7(361):10

Dokumentasjonsnivå	2b
GRADE	Middels

Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																																																																																																			
<p><b>Sammenligne diagnostisk treffsikkerhet og reproduserbarhet av kommersielt tilgjengelige NS1-baserte denguetster.</b></p>	<p>-Tverrsnittsstudie med kasus-referanse for å evaluere diagnotsiske tester.</p> <p>-En paret analyse av prøver fra febrile pasienter med og uten dengue ble gjort med viral isolering, RT-PCR eller IgM seroconvertering som gullstandard.</p>	<p><b>Table 3 Measures of performance of commercially available NS1 detection-based dengue diagnostic assays</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Assay</th> <th>Dengue samples</th> <th>Non-dengue samples</th> <th>Positive tests</th> <th>Negative tests</th> <th>Sensitivity % (95% CI)</th> <th>Specificity % (95% CI)</th> <th>PPV % (95% CI)</th> <th>NPV % (95% CI)</th> <th>LR+ (95% CI)</th> <th>LR- (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Platelia™</td> <td>212</td> <td>91</td> <td>150</td> <td>84</td> <td>70.8 (64.1-76.8)</td> <td>92.3 (84.8-96.9)</td> <td>95.5 (91-98.2)</td> <td>57.5 (49.1-65.7)</td> <td>9.2 (4.5-18.8)</td> <td>0.31 (0.25-0.39)</td> </tr> <tr> <td>PanE™</td> <td>218</td> <td>92</td> <td>155</td> <td>82</td> <td>71.1 (64.6-77)</td> <td>89.1 (80.9-94.7)</td> <td>94 (89.1-97.1)</td> <td>56.6 (48.1-64.8)</td> <td>6.54 (3.62-11.8)</td> <td>0.32 (0.26-0.4)</td> </tr> <tr> <td>ELISA SD™</td> <td>218</td> <td>92</td> <td>150</td> <td>87</td> <td>68.8 (62.2-75)</td> <td>94.6 (87.8-98.2)</td> <td>96.8 (92.6-99)</td> <td>56.1 (48-64.1)</td> <td>12.7 (5.37-29.8)</td> <td>0.33 (0.27-0.4)</td> </tr> <tr> <td>SD Bioline™ NS1 only</td> <td>218</td> <td>92</td> <td>111</td> <td>89</td> <td>51 (44.1-57.7)</td> <td>96.7 (90.8-99.3)</td> <td>97.4 (92.5-99.5)</td> <td>45.4 (38.3-52.7)</td> <td>15.6 (5.1-48)</td> <td>0.5 (0.44-0.58)</td> </tr> <tr> <td>SD Bioline™ NS1/IgM</td> <td>218</td> <td>92</td> <td>171</td> <td>84</td> <td>78.4 (72.4-83.7)</td> <td>91.3 (83.6-96.2)</td> <td>95.5 (91.4-98.1)</td> <td>64.1 (55.3-72.3)</td> <td>9.02 (4.64-17.6)</td> <td>0.23 (0.18-0.3)</td> </tr> <tr> <td>SD Bioline™ NS1/IgM/IgG</td> <td>218</td> <td>92</td> <td>176</td> <td>82</td> <td>80.7 (75-85.7)</td> <td>89.1 (81-94.7)</td> <td>94.6 (90.3-97.4)</td> <td>66.1 (57.1-74.4)</td> <td>7.43 (4.12-13.8)</td> <td>0.21 (0.16-0.28)</td> </tr> <tr> <td>STRIP™ 15 min</td> <td>104</td> <td>43</td> <td>60</td> <td>41</td> <td>57.7 (47.6-67.3)</td> <td>95.3 (84.2-99.4)</td> <td>96.8 (88.8-99.6)</td> <td>48.2 (37.3-59.3)</td> <td>12.4 (3.17-48.5)</td> <td>0.44 (0.35-0.56)</td> </tr> <tr> <td>STRIP™ 30 min</td> <td>104</td> <td>43</td> <td>64</td> <td>41</td> <td>61.5 (51.5-70.9)</td> <td>93.3 (84.2-99.4)</td> <td>97 (89.5-99.6)</td> <td>50.6 (39.3-62)</td> <td>13.2 (3.4-51.6)</td> <td>0.4 (0.31-0.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>PPV = Positive Predictive Value, NPV = Negative Predictive Value, LR = Likelihood Ratio</p>	Assay	Dengue samples	Non-dengue samples	Positive tests	Negative tests	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)	PPV % (95% CI)	NPV % (95% CI)	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)	Platelia™	212	91	150	84	70.8 (64.1-76.8)	92.3 (84.8-96.9)	95.5 (91-98.2)	57.5 (49.1-65.7)	9.2 (4.5-18.8)	0.31 (0.25-0.39)	PanE™	218	92	155	82	71.1 (64.6-77)	89.1 (80.9-94.7)	94 (89.1-97.1)	56.6 (48.1-64.8)	6.54 (3.62-11.8)	0.32 (0.26-0.4)	ELISA SD™	218	92	150	87	68.8 (62.2-75)	94.6 (87.8-98.2)	96.8 (92.6-99)	56.1 (48-64.1)	12.7 (5.37-29.8)	0.33 (0.27-0.4)	SD Bioline™ NS1 only	218	92	111	89	51 (44.1-57.7)	96.7 (90.8-99.3)	97.4 (92.5-99.5)	45.4 (38.3-52.7)	15.6 (5.1-48)	0.5 (0.44-0.58)	SD Bioline™ NS1/IgM	218	92	171	84	78.4 (72.4-83.7)	91.3 (83.6-96.2)	95.5 (91.4-98.1)	64.1 (55.3-72.3)	9.02 (4.64-17.6)	0.23 (0.18-0.3)	SD Bioline™ NS1/IgM/IgG	218	92	176	82	80.7 (75-85.7)	89.1 (81-94.7)	94.6 (90.3-97.4)	66.1 (57.1-74.4)	7.43 (4.12-13.8)	0.21 (0.16-0.28)	STRIP™ 15 min	104	43	60	41	57.7 (47.6-67.3)	95.3 (84.2-99.4)	96.8 (88.8-99.6)	48.2 (37.3-59.3)	12.4 (3.17-48.5)	0.44 (0.35-0.56)	STRIP™ 30 min	104	43	64	41	61.5 (51.5-70.9)	93.3 (84.2-99.4)	97 (89.5-99.6)	50.6 (39.3-62)	13.2 (3.4-51.6)	0.4 (0.31-0.5)	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er formålet klart formulert? Ja</li> <li>• Er referansetesten egnet? Ja</li> <li>• Er sykdomsstatus for pasientpopulasjonen klart beskrevet? Ja</li> <li>• Fikk alle deltakerne begge testene? Ja</li> <li>• Ble testene utført adskilt/blindet slik at testresultat ikke var kjent? Ja</li> <li>• Ble testene utført ihht protokoll for utførelse? Ja</li> <li>• Er «gullstandard» validert (krit pos test.)? Ja</li> <li>• Kan resultatene overføres til praksis? Jmf. Populasjon/protokoll/kostnader/ekspertise tolkning res. Ja</li> <li>• Vil kunnskapen fra testresultatet forbedre pasienthåndteringen/pasientens velvære/prognose Ja</li> </ul> <p>Hva diskuterer forfatterne som.</p>
Assay			Dengue samples	Non-dengue samples	Positive tests	Negative tests	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)	PPV % (95% CI)	NPV % (95% CI)	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)																																																																																										
Platelia™	212	91	150	84	70.8 (64.1-76.8)	92.3 (84.8-96.9)	95.5 (91-98.2)	57.5 (49.1-65.7)	9.2 (4.5-18.8)	0.31 (0.25-0.39)																																																																																												
PanE™	218	92	155	82	71.1 (64.6-77)	89.1 (80.9-94.7)	94 (89.1-97.1)	56.6 (48.1-64.8)	6.54 (3.62-11.8)	0.32 (0.26-0.4)																																																																																												
ELISA SD™	218	92	150	87	68.8 (62.2-75)	94.6 (87.8-98.2)	96.8 (92.6-99)	56.1 (48-64.1)	12.7 (5.37-29.8)	0.33 (0.27-0.4)																																																																																												
SD Bioline™ NS1 only	218	92	111	89	51 (44.1-57.7)	96.7 (90.8-99.3)	97.4 (92.5-99.5)	45.4 (38.3-52.7)	15.6 (5.1-48)	0.5 (0.44-0.58)																																																																																												
SD Bioline™ NS1/IgM	218	92	171	84	78.4 (72.4-83.7)	91.3 (83.6-96.2)	95.5 (91.4-98.1)	64.1 (55.3-72.3)	9.02 (4.64-17.6)	0.23 (0.18-0.3)																																																																																												
SD Bioline™ NS1/IgM/IgG	218	92	176	82	80.7 (75-85.7)	89.1 (81-94.7)	94.6 (90.3-97.4)	66.1 (57.1-74.4)	7.43 (4.12-13.8)	0.21 (0.16-0.28)																																																																																												
STRIP™ 15 min	104	43	60	41	57.7 (47.6-67.3)	95.3 (84.2-99.4)	96.8 (88.8-99.6)	48.2 (37.3-59.3)	12.4 (3.17-48.5)	0.44 (0.35-0.56)																																																																																												
STRIP™ 30 min	104	43	64	41	61.5 (51.5-70.9)	93.3 (84.2-99.4)	97 (89.5-99.6)	50.6 (39.3-62)	13.2 (3.4-51.6)	0.4 (0.31-0.5)																																																																																												
<p><b>Konklusjon</b></p> <p>Av de 5 testene som ble utprøvd var det SD Bioline NS1/IgM/IgM som presterte best.</p>	<p>-210 med dengue og 100 uten ble estimert utifra en forventet 90% sensitivitet og 100% spesifisitet for Platelia testen versus 80% sensitivitet og 90% spesifisitet for andre prøver.</p> <p>-Lagret serum (229, 73,9%) eller plasma (81, 26,1%) prøver fra febrile pasienter med klinisk suspekt dengue mellom 2004-2008 ved to sykehus i Colombia.</p> <p>-Alle 5 kommersielt tilgjengelige NS1-baserte tester ble prøvd ut, dette inkluderte: Platelia™ Dengue NS1 Ag Test (Bio-Rad Laboratories - Marnes La Coquette, France), andre generasjon</p>																																																																																																					
<p><b>Land</b></p> <p>Colombia</p>																																																																																																						
<p><b>År data innsamling</b></p> <p>2004-2008</p>																																																																																																						

Pan-E™ Dengue Early ELISA (Inverness - Brisbane, Australia), Dengue NS1 Ag ELISA (Standard diagnostic Inc. - Kyonggi-do - South Korea), Dengue NS1 Ag STRIP™ (Bio-Rad), and SD BIOLINE™ Dengue Duo (Standard diagnostic Inc.)

-Alle testene ble gjort etter produsenten av de respektive testenes instruksjoner.

-Resultater av testene ble brukt til å beregne sensitivitet, spesifisitet, positiv og negativ prediktiv verdi.

### Styrke

Passer med lignende studier. Alle testene er testet ut samtidig på samme materiale.

### Svakhet

-Prediktive verdier avhenger av sykdommens prevalens.

-Testene har dårligere egenskaper ved sekundære infeksjoner.

-Missklassifisering av prøvene før forsøket kan være en svakhet ved artikkelen.

-Gulfebervaksine kan ha gitt falsk positive IgG resultater.

**Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene?**

Resultatene passer med lignende studier.



**Referanse:** Åsmund Heggheim, Bjørn Blomberg, Kristine Mørch. Beredskap ved alvorlig malaria. Tidsskrift for den Norske Legeforening 2015; 6: 3

Dokumentasjonsnivå	3
GRADE	Middels

Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<b>Kartlegge beredskapen ved norske sykehus i forhold til alvorlig malaria.</b>	Alle sykehus med indremedisinsk avdeling i Norge fikk tilsendt et elektronisk spørreskjema for registrering av tilgjengelig diagnostikk og behandling av malaria.	Svarresponsen var 100 % (48/48). Mikroskopi for diagnostikk av malaria var tilgjengelig hos 92 % (44/48) og hurtigtest for malariaantigenpåvisning hos 67 % (32/48), mens 6 % (3/48) ikke hadde noen test for påvisning av malaria tilgjengelig. Både artesunat og kinin til intravenøs behandling var tilgjengelig ved 6 % (3/48), kun artesunat ved 27 % (13/48) og kun kinin ved 27 % (13/48) av sykehusene. Medikamenter for intravenøs behandling av alvorlig malaria var ikke tilgjengelig ved 40 % (19/48) av sykehusene.	<p>-Diskuteres ingen svake sider ved artikkelen.</p> <p>-En del sykehus som manglet diagnostikk eller behandling hadde rutiner for overflytting til sykehus som hadde det.</p> <p>-Akuttberedskapen har definitivt mangler mange steder.</p> <p>-Krever erfaring for å gjøre mikroskopering rett, noe som krever et visst volum og det kan derfor ikke være tilgjengelig ved alle sykehus.</p>
<b>Konklusjon</b>			
<b>Mer enn en tredel av norske sykehus mangler beredskap for behandling av alvorlig malaria, og noen sykehus mangler diagnostiske prosedyrer. Alvorlig malaria er en potensielt raskt livstruende tilstand som behandles med artesunat eller kinin intravenøst.</b>			
<b>Alle norske sykehus bør ha rutiner for øyeblikkelig hjelp-håndtering av sykdommen.</b>			
<b>Land</b>			
<b>Norge</b>			
<b>År data innsamling</b>			
<b>2012-2014</b>			

# Appendix

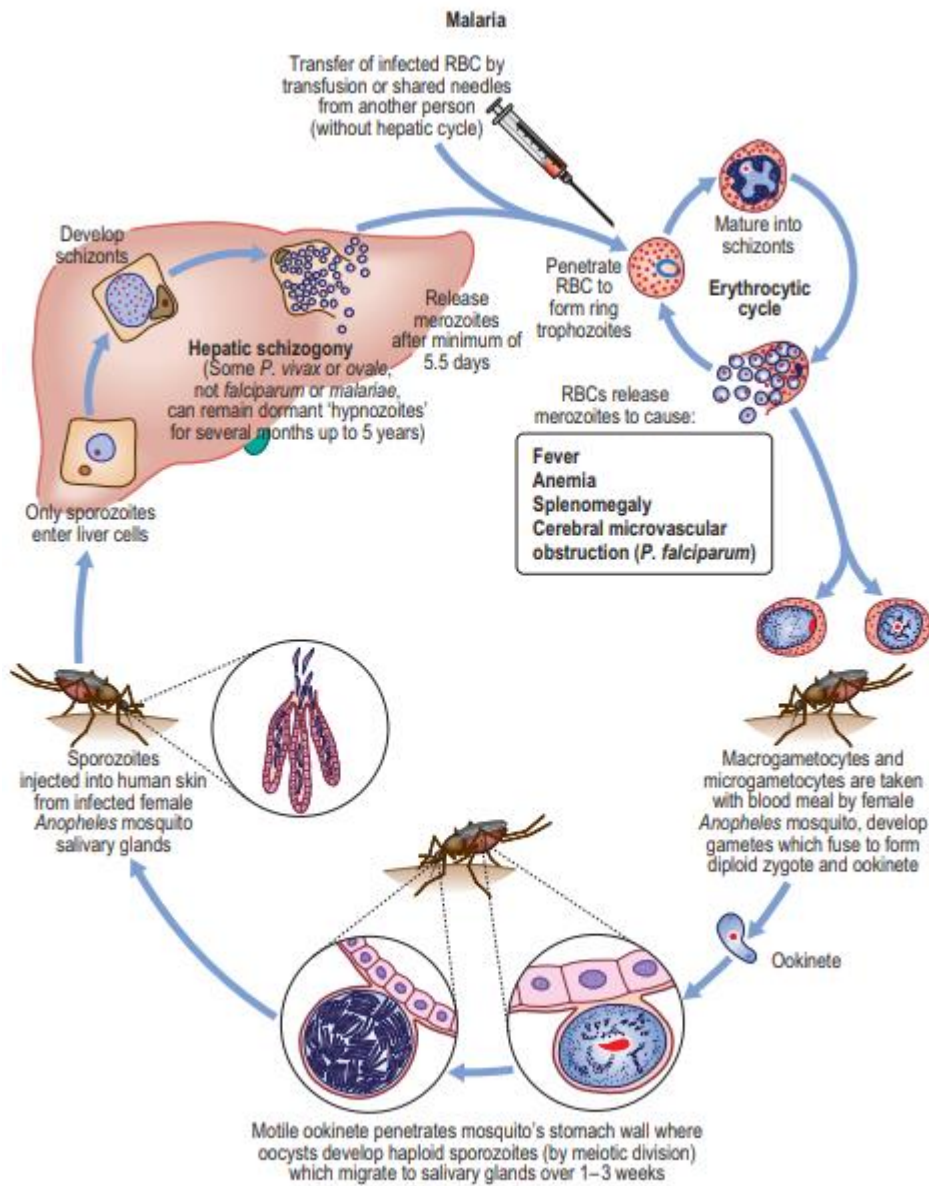


Figure 96.2 Life cycle of *Plasmodium* parasites in humans. RBC, red blood cell.

Figur 1, malariaparasittens livssyklus (9)